



Джордж Арана, Джеральд Розенбаум.

Руководство по психофармакотерапии.

Оглавление

Список сокращений.....	2
Об авторах.....	3
Предисловие к изданию на русском языке.....	3
Глава 1. Введение в психофармакологию.....	4
Перед началом лечения.....	5
Применение психофармакотерапии.....	6
Прекращение психофармакотерапии.....	7
Прочие вопросы психофармакологии.....	7
Глава 2. Антипсихотические препараты.....	7
Химическая структура.....	9
Фармакология.....	10
Механизм действия.....	14
Показания.....	15
Терапевтическое применение.....	21
Применение антипсихотических препаратов во время беременности и лактации.....	31
Применение у пожилых.....	32
Побочные эффекты и токсичность.....	32
Передозировка.....	39
Литература.....	40

Глава 3. Антидепрессанты.....	42
Механизм действия.....	43
Показания.....	45
Выбор антидепрессанта.....	55
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.....	60
Другие новые антидепрессанты.....	67
Трициклические и родственные им антидепрессанты.....	71
Ингибиторы моноаминооксидазы.....	79
Литература.....	86
Глава 4. Нормотимики (стабилизаторы настроения).....	88
Общие рекомендации по применению нормотимиков.....	88
Фармакология.....	89
Механизм действия.....	91
Показания.....	93
Применение.....	99
Применение в период беременности.....	103
Применение в пожилом возрасте.....	103
Побочные эффекты.....	103
Диагностика и лечение интоксикации, вызванной повышением концентрации лития в плазме крови.....	109
Лекарственные взаимодействия.....	110
Применение противосудорожных препаратов в психиатрии.....	110
Вальпроаты.....	111
Карбамазепин.....	115
Другие противосудорожные препараты.....	123
Литература.....	125
Глава 5. Бензодиазепины и другие анксиолитические препараты.....	130
Бензодиазепины.....	132
Золпидем и залеплон.....	140
Буспирон.....	140
Показания к применению бензодиазепинов, золпидема, залеплона и буспирона.	141
Применение.....	152
Применение в пожилом возрасте.....	154
Применение при беременности.....	155
Побочные эффекты и токсичность.....	155
Передозировка.....	156
Взаимодействие с алкоголем и другими лекарственными препаратами.....	156
Литература.....	157
Глава 6. Другие лекарственные средства: психостимуляторы, β- адреноблокаторы, клонидин, дисульфирам, донепезил и такрин.....	159
Психостимуляторы.....	159
β-адреноблокаторы.....	166
Клонидин.....	170
Дисульфирам.....	172
Донепезил.....	174
Такрин.....	175
Литература.....	175
Предметный указатель.....	178

(George Arana, Jerrold Rosenbaum "Handbook of Psychiatric Drug Therapy", 4th ed., 2001)

Книга представляет собой практическое справочное руководство по применению различных классов современных лекарственных средств, используемых в психиатрии (антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков, анксиолитиков, психостимуляторов и некоторых других). В каждой главе излагаются основные фармакологические данные (механизм действия, фармакокинетика), показания к применению и методика применения, особенности использования в пожилом возрасте, при беременности и лактации, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, передозировка и другие полезные в повседневной клинической практике сведения. Информация представлена в сжатом и наглядном виде на базе методов доказательной медицины.

Книга выдержала 4 издания в США. Настоящее издание на русском языке снабжено комментариями руководителя Научно-методического центра терапии психических заболеваний МЗ РФ, проф. С. Н. Мосолова, касающимися новых лекарственных форм, торговых наименований и показаний, зарегистрированных в России, а также побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Большинство справочных таблиц книги дополнено не упомянутыми авторами, но разрешенными к применению в России препаратами. Приведены комментарии и в отношении спорных вопросов.

Руководство может быть использовано как психиатрами, так и другими специалистами, которые занимаются лечением пациентов, страдающих психическими заболеваниями.

Список сокращений.

DSM — руководство по диагностике и статистике психических заболеваний

FDA — управление по контролю за лекарственными средствами и пищевыми продуктами

АДГ — антидиуретический гормон

ГТР — генерализованное тревожное расстройство

ЗНС — злокачественный нейролептический синдром

ИМАО — ингибитор моноаминоксидазы

ИМФаза — инозитолмонофосфатаза

ИФ₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат

КГС-3β — 3β-киназа гликогенсинтазы

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК — общий анализ крови

ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство

ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство

СГФ — скорость клубочковой фильтрации

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СНВГ — синдром нарушения внимания с гиперактивностью

ТСГ — тиреоид-стимулирующий гормон

ТЦА — трициклические антидепрессанты

Т₃ — трийодтиронин

Т₄ — тироксин

ФИФ₂ — фосфатидилинозитолбисфосфат

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭПС — экстрапирамидные симптомы

Об авторах.

George W. Arana, M.D.

Associate Dean for Graduate Medical Education
Vice Chair & Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Medicine
College of Medicine, MUSC
Director, Mental Health Service
Ralph H. Johnson VA Medical Center
Charleston, South Carolina

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

Professor of Psychiatry
Harvard Medical School;
Associate Chief of Psychiatry
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Предисловие к изданию на русском языке.

Предлагаемая вниманию читателей работа по сути является третьим, после уже устаревшего справочного руководства Е. Шейдера «Психиатрия» (Москва, Практика, 1998) и блестящей книги Ф. Яничак, Дж. Дэвис, Ш. Прескорн, Ф. Айд мл. «Принципы и практика психофармакотерапии» (Киев, Ника-Центр, 1999), изданием на русском языке книги американских авторов, посвященной вопросам клинического применения современных психофармакологических препаратов.

В отличие от последней книги, которая больше посвящена методологии, тщательному анализу и систематизации научных доказательств эффективности психофармакотерапии, настоящее руководство имеет большую практическую направленность и фактически представляет собой справочное пособие по применению различных классов применяемых в психиатрии лекарственных препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков, анксиолитиков, психостимуляторов и некоторых других средств). При этом в каждой главе систематически и в сравнительном аспекте по отдельным препаратам излагаются основные фармакологические данные (механизм действия, фармакокинетика), показания к применению и методика применения, особенности использования в пожилом возрасте, при беременности и лактации, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, передозировка и другие полезные в повседневной клинической практике сведения. Информация представлена в достаточно сжатом и наглядном виде, но с учетом современных методов доказательной медицины. В первую очередь приводятся те методы лечения и препараты, эффективность которых была доказана мета-анализом нескольких рандомизированных контролируемых исследований. Затем последовательно излагаются и другие методы терапии, не получившие столь весомой доказательной базы, в том числе новые (экспериментальные) и старые, но хорошо зарекомендовавшие себя на практике, лекарственные средства. Это позволило авторам кратко информировать врача о практически всех имеющихся в настоящее время в его распоряжении возможностях фармакотерапии тех или иных психических расстройств, оставляя за ним право выбора в соответствии с надежностью приведенных доказательств.

Как и все американские издания, книга отличается крайним прагматизмом с приоритетом количественной оценки, часто в ущерб качественной, и не всегда опирается на клиническую дифференциацию показаний и другие принципы клинического подхода к психофармакотерапии, характерные для европейской и отечественной психиатрии. Используемая авторами диагностическая система (DSM-IV-TR) основана на операциональных критериях, не ориентированных на дифференцирование отдельных клинических синдромов и оттенков состояния, что подчас является определяющим для правильного выбора клинической мишени для того или иного препарата. В этих условиях выбор препарата осуществляется почти

исключительно на основании профиля его побочных эффектов, что не отвечает клиническим потребностям врача.

Тем не менее предлагаемая книга безусловно представляет интерес для широкого круга специалистов, работающих с психически больными, и не только потому, что в ней содержится масса практических сведений справочного характера, но и потому, что эти сведения корректно и методически строго систематизированы и позволяют познакомиться нашим врачам с оригинальным и прагматичным взглядом на фармакотерапию психических заболеваний современных американских психиатров.

Книга выдержала 4 издания в США, настоящее вышло в 2001 году. За прошедшее время появились новые научные данные, новые препараты, новые лекарственные формы и т. д. Там, где это возможно, мы старались обновить имеющуюся информацию в виде примечаний. Прежде всего это касалось отдельных препаратов, в том числе торговых наименований, лекарственных форм и показаний, зарегистрированных в Российской Федерации, а также побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Большинство предлагаемых в книге справочных таблиц были дополнены отечественными и зарубежными, не упомянутыми авторами, но разрешенными к применению в России препаратами, чтобы практический врач имел, по возможности, наиболее полную картину имеющегося в его распоряжении арсенала психотропных средств. Кроме того, комментарии давались в отношении спорных вопросов или имеющих оригинальных отечественных данных. Надеюсь, что большая работа, проделанная по переводу и редактированию настоящего руководства, окажется полезной для наших врачей и будет способствовать повышению эффективности и качества лечения психически больных.

*Руководитель Научно-методического центра терапии психических заболеваний МЗ
РФ,*

профессор С. Н. Мосолов

2004 г.

Глава 1. Введение в психофармакологию.

Практическая психофармакология — крайне сложная область. Психические расстройства часто имеют непредсказуемое течение, коморбидные соматические расстройства или симптомы, которые нарушают контакт с пациентом (например, вследствие отрицания болезни, подозрительности или различных нарушений личности). Кроме того, у многих больных проводимое лечение недостаточно эффективно. Хотя при многих заболеваниях, таких как большой депрессивный эпизод, биполярное расстройство, паническое расстройство, фармакотерапия помогает большинству пациентов, у некоторых больных остается резидуальная симптоматика или развивается резистентность к терапии. При других заболеваниях, таких как шизофрения, проводимая терапия является лишь паллиативной и может приводить только к устранению отдельных симптомов. Искусство врача заключается в умении выбрать правильный баланс между фармакотерапевтическими и психотерапевтическими подходами. Квалифицированное применение имеющихся в настоящее время психотропных лекарственных препаратов значительно повышает вероятность благоприятного исхода при многих психических расстройствах.

Хотя психофармакотерапия является наиболее эффективным методом лечения большинства психических расстройств (например, биполярного расстройства, панических атак и большого депрессивного эпизода), она должна проводиться с соответствующей психотерапией. Например, некоторые больные, страдающие паническим расстройством с агорафобией, смогли избавиться при помощи лекарственной терапии от панических атак, но без поведенческой психотерапии не могли справиться с агорафобией. Депрессии хорошо реагируют на тимоаналептическую терапию, но при комбинированном применении с психотерапией развивается более полноценная и быстрая ремиссия. С другой стороны, возможны ситуации (например, маниакальные состояния), при которых психотерапия может быть неэффективна до момента ухода острых симптомов.

В целом предпочтение только фармакологической или психосоциальной составляющей терапии в реальной психиатрической практике неэффективно и

приносит пациенту мало пользы. Стандарт лечения психических расстройств предусматривает точную диагностическую оценку перед началом применения терапии, а эффективность выбранной терапии должна быть документально подтверждена. Этот стандарт оставляет широкие возможности для принятия клинического решения. Клиницист должен осознавать, что полученные в контролируемых исследованиях результаты не всегда оправданы в реальных клинических ситуациях. Больные, отбираемые в научные исследования, составляют лишь часть всех больных, нуждающихся в лечении. Обычно они относительно молоды, не получают другой лекарственной терапии, не имеют серьезных заболеваний и согласны получать плацебо в течение нескольких недель.

Высказанные противоречия подтверждаются коллективным опытом разработки Международных стандартов лечения психических расстройств. После долгих дебатов выяснилось, что за исключением первого этапа алгоритма веских научных данных в пользу последующего выбора терапии нет. Очень немного исследований посвящались неудачам начала терапии, резистентным больным или курсам лечения, прерванным из-за возникновения побочных эффектов. Для панического расстройства, например, большинство доступных в литературе исследований поддерживало использование имипрамина в качестве первого курса терапии. Собранные эксперты, однако, решили рекомендовать ингибиторы обратного захвата серотонина, несмотря на то, что контролируемых исследований в то время было еще недостаточно. В итоге специалисты решили создать алгоритм, фактически отражающий их клиническое предпочтение, но дополнительно определили степень доказательности подтверждения того или иного выбора: «А» — подтвержденные в нескольких контролируемых исследованиях; «В» — подтвержденные в открытых и пилотных (предварительных) исследованиях и «С» — описанные в виде отдельных клинических наблюдений. Этот компромисс соответствует философии настоящей книги — представить клиническую психофармакологию с позиции реальной практики, используя в качестве информационных источников строгие научные данные.

В духе практицизма вначале мы излагаем основные принципы терапии, которыми следует руководствоваться при лечении психических заболеваний и которые являются общими при проведении любой психофармакотерапии.

Перед началом лечения.

1. Перед назначением психотропной терапии важно быть уверенным в диагнозе. Если диагноз не был установлен, должны быть определены основные диагностические гипотезы и разработан систематический подход для выяснения диагноза. Например, депрессивные, психотические или кататонические состояния могут быть следствием не только психического, но и соматического заболевания, злоупотребления психоактивными веществами или побочного действия проводимой психофармакотерапии.

2. Перед назначением психотропной терапии важно знать соматические заболевания или лекарственные взаимодействия, которые:

- а) могут быть ответственными за развитие психических симптомов;
- б) могут увеличивать токсичность назначенных лекарственных средств (например, диуретики или нестероидные противовоспалительные препараты могут увеличивать содержание лития в крови) или
- в) снижать эффективность проводимой терапии (например, карбамазепин может ускорять метаболизм некоторых трициклических антидепрессантов).

3. Необходимо осознавать возможные последствия злоупотребления алкоголем или другими психоактивными веществами, которые могут исказить результаты лечения. Поэтому перед началом терапии необходимо провести детоксикационные мероприятия.

4. Перед назначением психофармакотерапии необходимо обязательно определить симптомы-мишени (например, нарушения сна, панические атаки или галлюцинации), за которыми нужно следить во время курса терапии для контроля успешности лечения. Не менее важно контролировать изменения качества жизни пациента (например, удовлетворение домашней и семейной жизнью, работоспособность, а

также общее ощущение благополучия). В качестве альтернативы для больных, которые не могут описать свои собственные симптомы (например, при деменции или остром психозе) можно обращаться к родственникам с просьбой оценить его поведение (например, по простой ежедневной шкале из 10 пунктов). Определение симптомов-мишеней и оценка качества жизни особенно важны при эмпирическом (пробном) назначении препарата, когда диагноз неясен.

5. Принципы подбора оптимального лекарственного препарата приведены в соответствующих разделах настоящей книги. Однако, если прежнее лечение было эффективным и хорошо переносилось пациентом, то разумно и клинически оправдано использовать те же препараты, даже если имеются более современные средства.

6. Если требуется коррекция диагноза или терапии, необходимо проводить дополнительные консультации со специалистами. Реакция врача на рекомендации консультантов (включая согласие или несогласие) должна быть документально оформлена.

Применение психофармакотерапии.

1. При выборе определенного лекарственного средства следует проводить полный его курс в адекватной дозировке и продолжительности лечения, чтобы при отсутствии улучшения симптоматики не возникала необходимость снова возвращаться к данному препарату. Неадекватная дозировка и продолжительность лечения являются основными причинами неэффективности лечения антидепрессантами у больных с правильно установленным диагнозом.

2. Следует предвидеть возможность возникновения побочных эффектов и своевременно предупреждать пациентов об этом (например, о дневной сонливости при применении бензодиазепинов, сухости во рту или нарушении аккомодации при применении трициклических антидепрессантов). Нужно четко представлять себе, при каких побочных эффектах следует успокоить больного (например, при сухости во рту), назначить дополнительное лечение (например, при паркинсонизме, вызванном нейролептиками) или прекратить терапию (например, при интерстициальном нефрите, вызванном применением лития). Необходимо разъяснять больному, что побочные эффекты некоторых психотропных средств могут быть похожими на симптомы тех нарушений, которые вызваны заболеванием (например, нейролептическая акатизия может проявляться в виде агитации, а акинезия бывает трудно отличима от кататонии).

3. Следует по возможности соблюдать простую схему приема препаратов, как для улучшения соблюдения больным режима терапии так и для снижения риска токсичных взаимодействий. Соблюдение режима терапии нередко улучшается, если используются простые схемы приема (например, литий один или два раза в день вместо трех или четырех раз в день), а также, если с больным обсуждаются длительность и предполагаемая эффективность курса лечения или жалобы на побочные эффекты. Больные с психотической симптоматикой, слабоумием или заторможенностью для соблюдения режима терапии могут нуждаться в тщательной опеке.

4. Дозу препарата следует подбирать таким образом, чтобы на каждой стадии заболевания она была минимальной эффективной. Особенно это касается психотических расстройств, при которых требования к дозировке часто меняются со временем. Например, при шизофрении доза антипсихотика, требующаяся для лечения обострений, выше, чем при проведении длительной противорецидивной терапии.

5. У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с низких доз. Изменения дозировки должны быть менее частыми, так как для достижения стабильной концентрации препарата требуется больше времени.

6. Динамическое наблюдение за больным включает оценку эффективности лечения, выявление и коррекцию побочных эффектов и клинически значимых последствий стрессовых событий, сопутствующих соматических и психических нарушений, мониторинг лабораторных показателей и при необходимости изменение схемы терапии.

Прекращение психофармакотерапии.

1. Продолжение неэффективного курса терапии часто ведет к накоплению препаратов в организме, появлению побочных симптомов и дополнительным расходам. В некоторых случаях эффективна комбинированная терапия. Однако, если необходимость проведения дальнейшей терапии отсутствует, то ее целесообразно отменить. Иногда бывает сложно правильно оценить эффективность терапии, особенно если лечащий врач не следил за динамикой симптомов-мишеней с начала лечения.

2. Даже после достижения отчетливого терапевтического эффекта отмена психотропных препаратов в большинстве случаев зависит от особенностей течения конкретного заболевания. Прекращение лечения следует проводить постепенно для предотвращения появления симптомов отмены. Клиническое значение имеет различие между симптомами **отдачи** (чаще всего возникают после отмены быстродействующих бензодиазепинов), имеющими кратковременный и преходящий, но иногда выраженный характер; рецидивом заболевания, при котором исходные проявления болезни возвращаются на длительное время; и симптомами отмены, при которых появляются новые симптомы, характерные для конкретного препарата. В целом расстройства с хроническим или рецидивирующим течением или возникшие в пожилом возрасте чаще нуждаются в проведении длительной поддерживающей терапии.

Прочие вопросы психофармакологии.

1. Для оптимизации клинического ведения осложненных заболеваний необходимо документировать состояние пациента (включая психический статус в начале терапии и изменения в результате лечения) и побочные эффекты. Особое внимание следует уделять документальному отражению риска суицидального или агрессивного поведения, а также риску развития серьезных побочных эффектов, таких как поздняя дискинезия. Также важно указывать, что пациент осознает причину лечения, возможный риск и пользу, знает о существовании альтернативных методов и понимает риск отказа от терапии. Если способность пациента принимать собственные решения вызывает сомнения, то врачу следует получить согласие пациента на привлечение членов семьи к решению важных вопросов лечения. Если больной явно неспособен принимать решения, необходимо использовать официальный формальный механизм.

2. Некоторые из лекарственных средств, описываемых в данной книге, еще не получили одобрения в Управлении по контролю за лекарственными средствами и пищевыми продуктами США (FDA) в отношении новых показаний (например, флуоксетин при паническом расстройстве). Однако врач свободен в выборе любого подходящего препарата даже при незарегистрированном показании. В истории болезни следует отразить основание данного решения, которое в идеале должно демонстрировать полное понимание и осознание всех имеющихся данных.

3. Стоимость препарата, а также соотношение цена/эффективность являются важными моментами в вопросе выбора терапии. Лекарственный препарат, который в начале терапии кажется наиболее приемлемым в стоимостном отношении, в конечном счете может оказаться далеко не оптимальным вследствие недостаточного клинического эффекта или снижения качества жизни. Цена развития побочных эффектов в ряде случаев может превысить ожидаемую экономию. При более высокой эффективности, безопасности и снижении риска развития рецидива первоначально более дорогостоящий препарат может оказаться более приемлемым в ценовом отношении. Однако, если препараты обладают сходной эффективностью и переносимостью, то цена может являться веским основанием при выборе терапии.

Глава 2. Антипсихотические препараты.

Антипсихотические препараты являются основными средствами лечения шизофрении и других психозов, таких как шизоаффективное расстройство или органические психозы. Антипсихотические препараты впервые появились в клинической практике с 1950-х годов прошлого века, когда во Франции был синтезирован хлорпромазин, производное фенотиазина. Хотя изначально хлорпромазин разрабатывался в качестве антигистаминового препарата, при его клиническом использовании были выявлены антипсихотические свойства. Хлорпромазин явился моделью для разработки большого количества химически различных соединений для лечения психозов. Однако все препараты первого поколения (за исключением клозапина) вызывали развитие побочных экстрапирамидных симптомов (ЭПС) благодаря выраженному антагонизму к D₂-дофаминовым рецепторам. Помимо влияния на психотические симптомы, свойство данных препаратов блокировать D₂-дофаминовые рецепторы используется в других областях медицины (например, в качестве противорвотных средств или для лечения некоторых гиперкинетических двигательных расстройств). Блокаторы D₂-дофаминовых рецепторов называются типичными антипсихотиками, в отличие от клозапина и других атипичных антипсихотиков, которые в меньшей степени вызывают экстрапирамидные симптомы.¹ Свойство классических антипсихотических препаратов вызывать при их применении экстрапирамидную симптоматику привело к появлению термина «нейролептики», так как данные средства буквально вызывали неврологические расстройства. Кроме того, длительное применение классических нейролептиков сопровождается высоким риском развития поздней дискинезии. Даже при краткосрочном применении типичные антипсихотические препараты могут вызывать симптомы паркинсонизма, а также другие нейролептические побочные симптомы (например, акатизию или акинезию), способные сами по себе симулировать или усиливать психотические симптомы, для лечения которых эти лекарства были первоначально назначены. Более чем за 40 лет клинического применения типичные антипсихотические средства показали свою эффективность при лечении психотических расстройств, но развитие серьезных двигательных нарушений служило значительным ограничением при их использовании.

Появление в последние годы новой группы антипсихотических препаратов, обладающих значительно меньшей способностью вызывать экстрапирамидные симптомы (ЭПС), так называемых атипичных антипсихотиков, открыло новый этап в лечении психотических расстройств. Первым из атипичных антипсихотиков был синтезирован клозапин — препарат, обладающий минимальной способностью вызывать экстрапирамидные расстройства и при этом доказавший свою эффективность при лечении шизофрении. Однако длительное время его применение было ограничено вследствие риска развития агранулоцитоза, требующего еженедельного контроля лейкоцитарной формулы. Кроме того, клозапин вызывает и другие побочные симптомы (седация, увеличение массы тела и снижение порога судорожной активности). Однако эффективность клозапина у многих больных шизофренией с недостаточным терапевтическим эффектом других антипсихотиков перевешивает риск развития побочных явлений. Новые препараты — рисперидон, оланзапин, кветиапин и зипразидон — показали свою эффективность при лечении шизофрении и других психозов, а также мании. Эти препараты в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и в целом имеют более благоприятный профиль побочных симптомов по сравнению с клозапином. В частности, у них отсутствует риск развития агранулоцитоза. Вследствие этого они быстро стали препаратами выбора при лечении психотических расстройств. В контролируемых клинических исследованиях длительностью от 4 до 20 недель новые антипсихотические средства показали равную эффективность с классическими антипсихотиками, хотя и не удалось получить столь же убедительных данных, как для клозапина, об их эффективности у терапевтически резистентных больных.

¹ В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 году был удостоен Нобелевской премии, блокада D₂-дофаминовых рецепторов является основным механизмом развития антипсихотического эффекта как классических нейролептиков, так и атипичных антипсихотиков. — *Прим. ред.*

Высокий аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам среди типичных антипсихотиков четко коррелирует с их способностью вызывать экстрапирамидные симптомы. Меньшая способность новых антипсихотических препаратов вызывать ЭПС может быть связана с различными механизмами и пока полностью не изучена. Атипичный антипсихотик рисперидон обладает высоким аффинитетом к D₂-рецепторам, сходным с галоперидолом (табл. 2.1), но его высокий аффинитет к серотониновым рецепторам (5-HT_{2A}), возможно, уменьшает частоту развития ЭПС при использовании его в низких дозах (<6 мг/сут). Атипичный антипсихотик кветиапин обладает более низким аффинитетом к 5-HT_{2A}-рецепторам, чем галоперидол, но при этом он также показывает более низкое сродство и к D₂-дофаминовым рецепторам. Клозапин обладает относительно низким аффинитетом к D₂-рецепторам и высоким к 5-HT_{2A}-рецепторам, но взаимодействует также с большим количеством других рецепторов (см. табл. 2.1), так что основа его эффективности и профиля побочных эффектов до конца остается неясной.²

Таблица 2.1. Аффинитет к различным рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	H ₁	ACh
Галоперидол	210	1	2	3	45	>10 000	6	440	5500
Клозапин	85	160	170	50	16	10	7	1	2
Оланзапин	31	44	50	50	5	11	19	3	2
Кветиапин	460	580	940	1900	300	5100	7	11	>1000
Рисперидон	430	2	10	10	0,5	25	1	20	>1000
Зипразидон	525	4	7	32	0,4	1	10	50	>1000

Аффинитет (константы диссоциации) выражен в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет (т. е. более низкая концентрация необходима для полунасыщения рецептора). Переиздано с разрешения: Tamminga C.A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In: Charney D.S., Nestler E.J., Bunney B.S., eds. Neurobiology of mental illness. New York: Oxford University Press, 1999: 274.

Химическая структура.

Фенотиазины — исторически первый класс антипсихотических средств — по своей химической структуре представляют собой трициклические молекулы. Все фенотиазины подразделяются на три основных подтипа: алифатические, пиперидиновые и пиперазиновые производные. Фенотиазины с **алифатическими** боковыми цепями (например, хлорпромазин) в основном являются низкопотентными соединениями (то есть для достижения терапевтического эффекта необходимо использовать более высокие дозы препарата). **Пиперидиновые** производные обладают антихолинергическими свойствами и в меньшей степени способны вызывать развитие экстрапирамидных расстройств (например, тиоридазин, мезоридазин). **Пиперазиновые** фенотиазины (например, перфеназин, трифлюоперазин, флуфеназин) являются наиболее мощными антипсихотическими соединениями.

Тиоксантены по химической структуре сходны с фенотиазинами. **Бутирофеноны** представляют класс чрезвычайно мощных антипсихотических средств. Из них только галоперидол в настоящее время разрешен для использования в психиатрической практике в Соединенных Штатах. Дроперидол — бутирофенон короткого действия — разрешен для использования только в анестезиологической практике.³

² Оланзапин по сравнению с рисперидоном и галоперидолом обладает меньшим сродством к D₂-рецепторам и выраженным аффинитетом в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов. — *Прим. ред.*

³ В последние годы у дроперидола, разрешенного к применению в России также и для купирования психомоторного возбуждения у психически больных, была обнаружена

Несколько соединений различной химической структуры разрешены для лечения психотических и других расстройств в Соединенных Штатах. Пимозид (**дифенилбутилпиперазин**), разрешенный для лечения синдрома Жиль де ля Туретта, является также и мощным антипсихотическим препаратом с длительным периодом полураспада (несколько дней). **Дибензодиазепины**, по химической структуре сходные с трициклическими антидепрессантами, имеют центральное кольцо из семи звеньев с замещенным пиперазиновым производным. Этот класс антипсихотических средств представлен типичным антипсихотиком локсапином⁴, а также атипичным антипсихотиком клозапином.

Рisperидон является производным бензисоксазола и обладает высоким аффинитетом к D₂-дофаминовым рецепторам и 5-HT₂ серотониновым рецепторам. Оланзапин — производное тиенобензодиазепина имеет большее сродство к серотониновым 5-HT₂ рецепторам, чем к дофаминовым рецепторам. По своему профилю связывания с рецепторами мозга оланзапин наиболее сходен с клозапином. Кветиапин является производным дибензодиазепина с низким аффинитетом к серотониновым рецепторам, но еще более низким аффинитетом в отношении дофаминовых рецепторов. Кроме того, у кветиапина отмечается сродство еще к целому ряду других рецепторов.

Фармакология.

Мощность препарата и его клиническая эффективность.

Различение понятий мощности (потенции) и эффективности полезно для понимания фармакологии антипсихотических препаратов. **Эффективность** относится к терапевтическому результату, который может быть достигнут препаратом. В то время как **понятие мощности** описывает количество препарата (дозу), необходимое для достижения терапевтического эффекта. Все типичные антипсихотические средства эквивалентны по эффективности при оптимальной дозировке препаратов, которая отличается для каждого из них (табл. 2.2). Препараты низкопотентные (которые, следовательно, нужно принимать в более высоких дозах) чаще вызывают седацию, антихолинергические побочные эффекты и гипотензивный эффект, чем препараты с высокой мощностью. Высокопотентные препараты, которым для достижения антипсихотического эффекта требуется применение в более низких дозах, чаще вызывают экстрапирамидные расстройства.

Таблица 2.2. Классические (типичные) антипсихотические препараты: эквивалентные дозы и профили побочных эффектов

Препараты	Относительные эквивалентные дозы (мг)	Седативный эффект	Гипотензивный эффект	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные расстройства
<i>Фенотиазины</i>					
- Алифатические					
Хлорпромазин (Аминазин)	100	Высокий	Высокий	Средний	Низкий
- Пиперидины					
Мезоридазин (Серентил) ¹	50	Средний	Средний	Средний	Средний
Тиоридазин (Сонапакс, Меллерил)	95	Высокий	Высокий	Высокий	Низкий
- Пиперазины					

способность удлинять интервал QT, вследствие чего он был снят с производства материнской фирмой производителем. — Прим. ред.

⁴ Локсапин не разрешен к применению в России. — Прим. ред.

Флуфеназин (Модитен)	2	Средний	Низкий	Низкий	Высокий
Перфеназин (Этаперазин)	8	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Трифлюоперазин (Стелазин, Трифтазин)	5	Средний	Низкий	Низкий	Высокий
<i>Тиоксантены</i>					
Тиотиксен ¹ (Наван)	5	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
<i>Дибензодиазепины</i>					
Локсапин ¹ (Локситан)	10	Средний	Средний	Средний	Высокий
<i>Бензисоксазолы</i>					
Рisperидон ² (Рисполепт, Риспердал)	1-2	Низкий	Средний	Низкий	Низкий
<i>Бутирофеноны</i>					
Дроперидол (Дролептан)	1	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Галоперидол (Галдол)	2	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
<i>Индолоны</i>					
Молиндон ¹ (Мобан)	10	Средний	Низкий	Средний	Высокий
<i>Дифенилбутилпиперидины</i>					
Пимозид (Орап) ¹	1	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий

1 — Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

2 — Рисперидон относится к атипичным антипсихотикам. Непонятно, почему авторы приводят его в этой таблице. — *Прим. ред.*

Клозапин — единственный препарат, превосходящий классические антипсихотики у терапевтически резистентных больных, хотя в клинических исследованиях показано, что и другие атипичные антипсихотические препараты могут превосходить галоперидол.⁵ Исследование клозапина у резистентных к терапии традиционными нейролептиками больных шизофренией установило значительное улучшение у 30% из 126 пациентов в течение 6 недель по сравнению с 5% улучшения из 141 пациентов, принимавших хлорпромазин (Kane et al., 1988). Клинический опыт и проведенные метаанализы подтвердили результаты этого исследования, доказывающего, что клозапин может быть эффективным у пациентов, резистентных к другим антипсихотикам.

Всасывание и распределение.

У традиционных антипсихотических препаратов существуют формы для перорального и парентерального введения. В то же время атипичные антипсихотики до недавнего времени были доступны только для приема внутрь (табл. 2.3). Среди типичных нейролептиков фармакокинетика полностью изучена лишь у нескольких препаратов (у хлорпромазина, тиоридазина и галоперидола). У других препаратов происходит сложное взаимодействие активных и неактивных метаболитов. При пероральном введении всасывание происходит неодинаково. Пища или антациды

⁵ Например, оланзапин (Volavka J. et al. Amer. J. Psychiatry, 2002, 159, 2, 255-262). — *Прим. ред.*

уменьшают скорость всасывания. Жидкие формы всасываются быстрее и более полно по сравнению с таблетками. При прохождении препарата, принятого внутрь, через печень отмечается значительное снижение его концентрации за счет дезинтоксикационной функции. Пик концентрации препарата наблюдается в среднем в пределах от 2 до 4 часов после приема внутрь.

Таблица 2.3. Антипсихотические препараты: лекарственные формы

Препараты	Табл., драже (мг)	Капсул ы (мг)	Формы с длит. высвобо ждением (мг)	Жидкий концентр ат ^а	Жидкая суспенз ия или эликсир ^а	Сироп ^а (мг/5 мл)	Инъекци и ^б
<i>Фенотиазины</i>							
- Алифатические							
Хлорпромазин (Аминазин)	10*; 25; 50; 100; 200		30*; 75*; 150*; 200*; 300*	30 мг/мл*; 100 мг/мл*		10 мг/5 мл*	25 мг/мл; 10 мг/мл; 50 мг/мл; 100 мг/мл
- Пиперидины							
Мезоридазин (Серентил)*	10; 25; 50; 100		25 мг/мл				25 мг/мл
Тиоридазин (Сонапакс, Меллерил)	10; 15; 25; 50; 100; 150*; 200*			30 мг/мл*; 100 мг/мл*	25 мг/мл*; 100 мг/5 мл*		
- Пиперазины							
Флуфеназин (Модитен, Миренил)	1; 2,5*; 5*; 10*			5 мг/мл*	0,5 мг/мл*; 2,5 мг/5 мл*		2,5 мг/мл*
Перфеназин (Этаперазин)	2*; 4; 8*; 10; 16*			16 мг/5 мл*			5 мг/мл*
Трифлюопера зин (Эсказин, Трифтазин)	1; 2; 5; 10; 20			10 мг/мл*			1 мг/мл; 2 мг/мл
<i>Тиоксантены</i>							
Тиотиксен* (Наван)		1; 2; 5; 10; 20		5 мг/мл			2 мг/мл; 5 мг/мл
<i>Дибензодиазепины</i>							
Локсапин* (Локситан)		5; 10; 25; 50		25 мг/мл			50 мг/мл
Клозапин (Лепонекс, Азалептин)	25; 100						
<i>Бензисоксазолы</i>							
Рisperидон (Рисполепт, Рisperдал)	1; 2; 3; 4			1 мг/мл			
<i>Бутирофеноны</i>							

Галоперидол (Галдол)	0,5; 1; 2; 5; 10; 20*			2 мг/мл			5 мг/мл
<i>Тиенобензодиазепины</i>							
Оланзапин (Зипрекса)	2,5*; 5; 7,5*; 10						10 мг/мл
<i>Дибензотиазепины</i>							
Кветиапин (Сероквель)	25; 100; 200						
<i>Индолоны</i>							
Молиндон* (Мобан)	5; 10; 25; 50; 100			20 мг/мл			
<i>Дифенилбутилпиперидин</i>							
Пимозид* (Орап)	2						

а — Раствор для приема внутрь.

б — Парентеральная форма, которая расфасована во флаконы или ампулы.

* — Препарат или лекарственная форма не зарегистрированы в России. В России зарегистрированы также многие другие, популярные в практике антипсихотики: левомепромазин (тизерцин), перициазин (неулептил), пипотиазин (пипортил), сульпирид (эглонил), сультоприд (топрал), тиаприд (тиапридал), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флуанксол), хлорпротиксен (труксал), новые атипичные антипсихотики: зипразидон (зелдокс, геден) и препарат бензамидного ряда амисульприд (солиан). — *Прим. ред.*

При парентеральном введении всасывание антипсихотиков происходит быстрее и более полно. Терапевтический эффект препарата проявляется спустя 15-20 минут после внутримышечного введения, а максимальный эффект — через 30-60 минут. При внутривенном введении некоторые препараты начинают действовать уже через несколько минут, а максимальный эффект достигается через 20-30 минут. Внутривенное введение антипсихотических препаратов не разрешено в США. Дроперидол разрешен для внутривенного применения, но не в качестве антипсихотического средства. Так как при парентеральном введении лекарственные средства не проходят через порталное кровообращение, уровень антипсихотика в сыворотке крови значительно выше, чем при эквивалентном использовании препаратов перорально.

Антипсихотические средства связываются с белками плазмы крови в высокой степени (85%-90%). Клиницистов традиционно предостерегают с осторожностью применять для лечения сопутствующих заболеваний другие препараты, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы крови (например, варфарин, дигоксин), из-за конкуренции за связывание с белком, что может вести к увеличению концентрации свободных или несвязанных фракций антипсихотических препаратов и других лекарственных средств. Антипсихотические препараты обладают высокой липофильностью, они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и могут достигать высоких концентраций в ткани мозга. Концентрация антипсихотика в мозге выше, чем в плазме крови. Учитывая высокую степень связывания с белком и тканями организма, антипсихотические препараты сложно удалить из организма при помощи диализа.

Метаболизм и выведение из организма.

Большинство антипсихотических препаратов метаболизируются в печени до деметилированных и гидроксированных форм. Они обладают большей водорастворимостью, чем исходные соединения, и легче выводятся почками из организма. Гидроксированные соединения в дальнейшем метаболизируются преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Многие из гидроксированных и деметилированных метаболитов фенотиазинов обладают

способностью блокировать дофаминовые рецепторы. Гидроксилированный метаболит галоперидола (оксигалоперидол) неактивен. В отношении метаболитов антипсихотических препаратов другой химической структуры многое остается неизученным.

Период полувыведения большинства типичных антипсихотических препаратов составляет от 18 до 40 часов. Однако различные факторы, такие как генетически детерминированная скорость метаболизма, возраст, параллельное введение других препаратов, метаболизирующихся в печени, влияют на период полувыведения в такой степени, что уровень препарата в крови может отличаться у отдельных больных в 10-20 раз.

Пролонгированные формы препаратов.

Существуют пролонгированные формы типичных антипсихотических препаратов, в которых действующее вещество связано с липидами эфирными цепями. Препарат вводят внутримышечно в масляном растворе, который замедляет его всасывание. Единственные в настоящее время разрешенные к применению в Соединенных Штатах депонированные препараты — деканоат флуфеназина (модитен-депо) и деканоат галоперидола.⁶ Флуфеназина деканоат имеет период полувыведения от 7 до 10 дней, что позволяет осуществлять его введение приблизительно каждые 2 недели. Галоперидола деканоат обладает более длительным периодом полувыведения, что определяет интервалы между введением от 3 до 6 недель, в зависимости от скорости всасывания у конкретного больного. В настоящее время разрабатываются пролонгированные формы других препаратов (например, оланзапина и рисперидона⁷).

Уровень в плазме крови.

Учитывая значительный индивидуальный разброс концентраций антипсихотического препарата в плазме крови при приеме внутрь и частое несоблюдение больными с психическими расстройствами режима терапии, полезно иметь объективные показатели уровня препаратов в крови для оптимизации клинического эффекта. Существовала надежда на определение терапевтического окна содержания препарата в плазме крови для некоторых антипсихотиков. Однако измерение уровня антипсихотика в плазме крови различными хроматографическими и спектроскопическими методами не обнаружило корреляционной связи с клинической эффективностью. Данная проблема, по крайней мере частично, связана с наличием активных метаболитов. У некоторых антипсихотиков обнаруживают несколько активных метаболитов (например, у тиоридазина), так что определение уровня данного препарата в плазме крови для выявления связи с клиническим эффектом лишено практического смысла. Таким образом, клиническое наблюдение и регистрация отдельных симптомов с помощью современных психометрических шкал⁸ остаются основными методами оценки эффективности препарата.

Механизм действия.

Терапевтический механизм действия антипсихотических препаратов понятен только частично. Классические нейролептики (подобные галоперидолу) и атипичные антипсихотики (рисперидон и zipразидон) являются мощными антагонистами D₂-

⁶ В России зарегистрированы также пролонгированные формы флупентиксола (флуанксол-депо) и зуклопентиксола (клопиксол-депо). Широко применявшийся ранее пипотиазин пальмитат (пипортил L4) в настоящее время в Россию не поставляется. — *Прим. ред.*

⁷ Рисперидон Конста (Рисполепт Конста) недавно был зарегистрирован в России и является первым пролонгированным атипичным антипсихотиком. В отличие от других депонированных нейролептиков замедленное высвобождение препарата основано на совершенно новой технологии постепенной биodeградации специальных полимерных микросфер, которые, разрушаясь в организме без остатка, способны равномерно высвобождать рисперидон в течение нескольких недель. — *Прим. ред.*

⁸ Среди наиболее проверенных шкал для этих целей можно рекомендовать BPRS, SANS, SAPS и особенно популярную в последние годы PANSS (см. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001). — *Прим. ред.*

дофаминовых рецепторов, а клозапин и кветиапин обладают слабым аффинитетом к D₂-рецепторам. Позитронно-эмиссионная томография показывает значительно более низкие уровни блокады D₂-рецепторов у этих препаратов в клинически эффективных дозах по сравнению с типичными нейролептиками. Общим свойством атипичных антипсихотических средств является способность блокировать серотониновые 5-HT_{2A} рецепторы. Оланзапин, рисперидон и zipразидон обладают выраженным сродством к данному типу рецепторов. У кветиапина сродство к 5-HT_{2A} рецепторам выражено слабее (см. табл. 2.1). Атипичные антипсихотики взаимодействуют также и с другими подтипами серотониновых рецепторов, но при этом отсутствует единая модель для всех препаратов. Все атипичные антипсихотики, кроме кветиапина, обладают высоким аффинитетом к 5-HT_{2C} рецепторам и все, кроме рисперидона, имеют высокое сродство к 5-HT₆ рецепторам. Рисперидон особенно сильно связывается с 5-HT₇ рецепторами. Все атипичные антипсихотические препараты взаимодействуют с α₁-адренергическими рецепторами и H₁-гистаминовыми рецепторами, что способствует развитию побочных эффектов. Клозапин и оланзапин обладают сильным антихолинергическим действием.

Разнообразие в свойствах связывания с рецепторами у разных антипсихотиков усложняет задачу точного определения механизма действия. Антагонизм к D₂-рецепторам четко коррелирует с эффективностью и развитием ЭПС у типичных антипсихотических препаратов. Кроме того, блокада 5-HT_{2A} рецепторов коррелирует с меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные симптомы. Учитывая, что у клозапина связывание с D₄-рецепторами значительно сильнее, чем с D₂-рецепторами, появились предположения относительно возможной роли антагонизма к D₄-рецепторам в качестве вероятного механизма действия антипсихотических препаратов. Однако относительно селективные D₄-антагонисты, так же как и смешанный D₄/5-HT_{2A} антагонист фанансерин, не обнаружили антипсихотической активности.

Считается, что блокада D₂-рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях отвечает за терапевтическое действие антипсихотических препаратов, а в нигростриальной области — за развитие ЭПС (рис. 2.1). В области гипоталамуса также существуют дофаминергические проводящие пути и дофамин действует как ингибитор синтеза и высвобождения пролактина из ядер гипофиза. Блокируя дофаминовую передачу в тубероинфундибулярной системе, антипсихотические препараты с сильным антагонизмом к D₂-рецепторам могут приводить к развитию гиперпролактинемии. Механизм высокой эффективности клозапина до сих пор остается неизвестным.

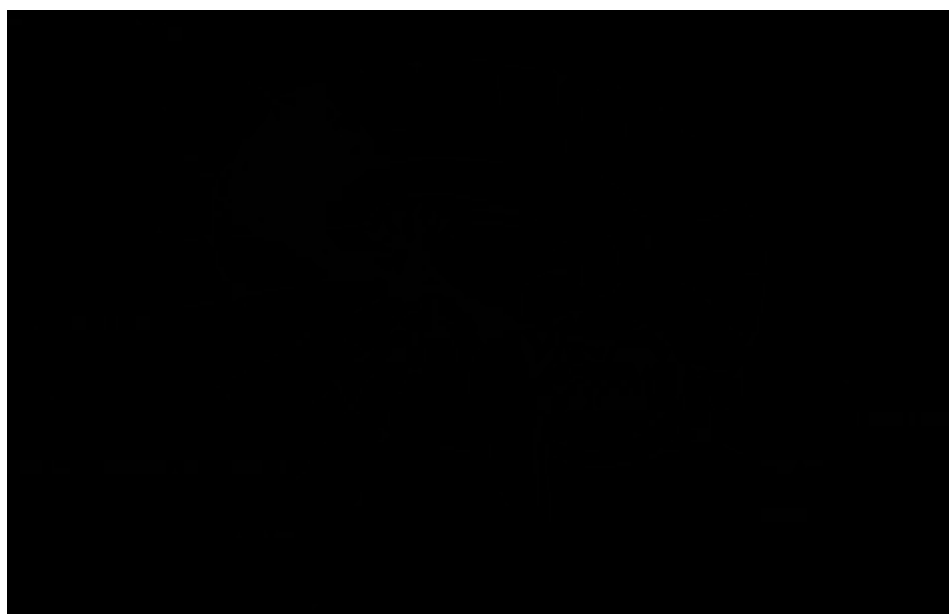


Рис. 2.1. Дофаминовые проводящие пути головного мозга человека. Волокна нервных клеток *substantia nigra* заканчиваются в базальных ганглиях; волокна нервных клеток покрышки среднего мозга заканчиваются во фронтальной коре и лимбической системе. Волокна дофаминовых клеток гипоталамуса заканчиваются в гипофизе.

Для развития полного терапевтического эффекта при приеме всех антипсихотических препаратов (подобно антидепрессантам) требуется несколько недель. Срок достижения эффекта гораздо больший, чем время, необходимое для блокады рецепторов в ЦНС или для достижения постоянной концентрации препарата в плазме крови. Другими словами, терапевтический эффект антипсихотических средств является вторичным, т. е. обусловлен адаптационными процессами, развивающимися вслед за блокадой рецепторов, и характеризуется более медленным началом и завершением. Поскольку у некоторых больных с первоначальным терапевтическим эффектом рецидивы возникают даже при адекватном содержании антипсихотика в крови, возможно в мозге могут происходить другие типы адаптации, отражающие такие факторы, как изменение самого болезненного процесса, изменение социальных условий жизни больного, появление сопутствующих психических или соматических заболеваний или развитие толерантности к препарату. Нейробиологическая природа отставленных клинических эффектов антипсихотических препаратов остается до конца непонятой, но, вероятно, она связана с изменениями экспрессии генов, синтеза белка и последующей модификацией синаптической передачи.

Кроме воздействия на дофаминовые рецепторы, антипсихотические средства могут вызывать побочные эффекты, связываясь с другими типами рецепторов. Например, низкопотентные типичные антипсихотические препараты являются мощными антагонистами мускариновых рецепторов. Самый высокий аффинитет проявляет тиоридазин, за которым следуют хлорпромазин и мезоридазин. Среди атипичных антипсихотиков клозапин и оланзапин обладают выраженной антихолинергической активностью. Следствием блокады мускариновых рецепторов являются побочные эффекты типа сухости во рту и запоров. Развитие ортостатической гипотензии связано с антагонизмом к α_1 -адренергическим рецепторам. Выраженным сродством к данному типу рецепторов обладают все атипичные антипсихотики, а среди классических препаратов — мезоридазин, хлорпромазин и тиоридазин. Седативный эффект связан с антагонизмом к нескольким типам рецепторов, включая α_1 -адренергические, мускариновые и H_1 -гистаминовые рецепторы. Вследствие выраженного сродства к этим типам рецепторов низкопотентные антипсихотические препараты типа хлорпромазина и тиоридазина, а также все атипичные антипсихотики могут оказывать седативный эффект (особенно клозапин и кветиапин). Помимо этого, многие антипсихотики блокируют кальциевые каналы нейронов, сердечной мышцы и гладкой мускулатуры.

Показания.

Краткий обзор.

Антипсихотические средства нередко рассматриваются как средства для лечения шизофрении, однако они эффективны при различных психических нарушениях (табл. 2.4). Учитывая широкий спектр эффективности антипсихотиков, клиническое улучшение в результате лечения не может являться аргументом при установлении диагноза шизофрении. Кроме собственно антипсихотического действия, антипсихотические препараты обладают неспецифическим седативным эффектом. Вследствие риска развития ЭПС и особенно поздней дискинезии, длительное использование типичных антипсихотических препаратов ограничивается психозами и резистентным биполярным расстройством, при которых они являются препаратами выбора. Хотя клозапин не вызывает ЭПС или поздней дискинезии, его выраженный седативный эффект и особенно риск возникновения агранулоцитоза, требующий еженедельного контроля картины крови, ограничивают его применение.

Таблица 2.4. Показания к применению антипсихотических препаратов

Кратковременное использование (< 3 месяцев):

Обострения шизофрении

Острая мания

Психотическая депрессия (в комбинации с антидепрессантами)

Другие острые психозы (например, шизофреноформные психозы)

Острый делирий и органические психозы

Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами (не фенциклидином)
Непсихиатрические показания: тошнота и рвота; двигательные нарушения

Эпизоды неконтролируемого поведения или явные психотические симптомы при некоторых личностных расстройствах (относительная эффективность)

Длительное использование (> 3 месяцев)

Шизофрения

Синдром Туретта

Терапевтически резистентное биполярное расстройство

Болезнь Гентингтона и другие двигательные расстройства

Хронические органические психозы

Параноидные расстройства и детские психозы (относительная эффективность)

Кроме антипсихотических свойств, D₂-антагонисты являются мощными противорвотными средствами. Например, прохлорперазин — фенотиазин, не применяющийся при психозах, рекомендован в качестве противорвотного средства. Короткодействующий мощный бутирофенон дроперидол используется в анестезиологической практике, но также может быть полезен при лечении острых психозов. Антагонизм к дофаминовым рецепторам антипсихотических препаратов используется при лечении хореоатетонидных движений, возникающих при таких заболеваниях, как болезнь Гентингтона или гемибаллизм.

Шизофрения.

Шизофрения — хроническая психическая болезнь с выраженными психотическими симптомами (например, галлюцинации, бредовые идеи, нарушения мышления). Хотя в течении болезни могут чередоваться обострения и периоды улучшения психотической симптоматики, спустя годы часто происходит снижение социального функционирования и разрушение личностных и социальных связей.

Многочисленные клинические исследования доказали эффективность антипсихотических препаратов как при купировании острых приступов шизофрении, так и при длительной противорецидивной терапии. Изучение клозапина показало его преимущество при лечении шизофрении, резистентной к другим антипсихотическим препаратам. Ряд клинических случаев свидетельствует о том, что клозапин может быть эффективен при атипичных психозах, таких как шизоаффективное расстройство. В настоящее время проводятся исследования, направленные на то, чтобы определить, превосходят ли новые атипичные антипсихотики по своей эффективности классические нейролептики; их преимущества в отношении риска развития побочных симптомов неоспоримы.

Все проявления шизофрении часто разделяются на позитивные симптомы (то есть признаки, которые отсутствуют у здорового человека, такие как галлюцинации, бредовые идеи и нарушения мышления) и негативные, или дефицитарные симптомы (то есть потеря качеств, обычно имеющих у здоровых индивидуумов, например бедность мышления, дефицит внимания, уплощенный аффект и недостаток инициативы). Считается, что традиционные антипсихотические препараты более эффективны при лечении позитивных, нежели негативных симптомов. Однако при проведении более тщательных исследований выяснилось, что это обобщение не совсем точно, поскольку негативные симптомы, связанные с обострением продуктивной симптоматики, часто улучшаются при лечении любыми антипсихотическими препаратами. Кроме того, несмотря на применение антипсихотической терапии, у некоторых больных сохраняется галлюцинаторная или бредовая симптоматика. Попытки добиться редукции продуктивных симптомов любой ценой у трудных для лечения пациентов ведут к использованию чрезмерно высоких доз. Негативные симптомы характеризуют хроническое течение болезни (то есть негативные симптомы существуют даже тогда, когда выраженность продуктивных симптомов минимальна). Считается, что негативные симптомы относительно резистентны к терапии типичными антипсихотическими препаратами. Клозапин более эффективен в лечении негативных симптомов. Эффективность нового поколения

атипичных антипсихотиков в отношении негативной симптоматики остается еще не полностью установленной.⁹

Также важно помнить, что побочные симптомы традиционных антипсихотических препаратов могут усиливать или напоминать как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении. Акатизию сложно отличить от ажитации и тревоги (позитивные симптомы), а паркинсоноподобные расстройства (например, брадикинезия, акинезия и маскообразное лицо) напоминают проявления негативной симптоматики. Действительно, антагонизм к D₂-дофаминовым рецепторам типичных антипсихотических препаратов, вызывая даже легкую акинезию, может способствовать развитию терапевтической резистентности в отношении негативных симптомов у некоторых пациентов.

Острые приступы шизофрении

Когда у больного с установленным диагнозом шизофрении усиливаются психотические симптомы, важно выявить все возможные причины этого. Среди них могут быть ухудшение течения самой болезни (несмотря на лечение), несоблюдение режима терапии, присоединение соматического заболевания или аффективные нарушения; злоупотребление психоактивными веществами, проблемы в социальном окружении больного или токсические эффекты антипсихотических препаратов (особенно акатизия или кататония, вызванная применением нейролептиков). Если обострение включает в себя выраженные психотические симптомы, то следует использовать ту же терапевтическую стратегию, что и для лечения острых психозов (см. далее раздел «Терапевтическое применение»).

Выявление, по возможности, причины обострения полезно как для лечения острого эпизода, так и необходимо для долгосрочного прогноза. Если основной проблемой является несоблюдение режима терапии, то для врача очень важно выяснить причины отказа пациента от лечения. Если врач и больной согласятся, что клинический эффект может быть улучшен при использовании инъекционных средств, то следует назначить депонированные препараты. Если обострение вызвано злоупотреблением психоактивными веществами или присоединением интеркуррентного соматического или психического заболевания (например, депрессии), то необходимо проводить специфическое лечение. Недооценка психосоциальных факторов в повторении приступов (например, семейные проблемы или неблагоприятная жизненная ситуация) может ухудшать дальнейший терапевтический прогноз.

Длительное лечение шизофрении

Многочисленные исследования доказали, что длительное лечение антипсихотическими препаратами увеличивает промежуток между приступами у больных шизофренией. Частота рецидивов у больных, не принимающих поддерживающую антипсихотическую терапию, довольно высока — от 50% в первые 6 месяцев после купирования обострения и от 65% до 80% в первые 12 месяцев. При этом у тех больных, которые принимают профилактическую терапию, частота рецидивов составляет от 10% до 15% в первые 6 месяцев и не выше 25% в первые 12 месяцев после купирования рецидива. Следовательно, длительная поддерживающая антипсихотическая терапия показана большинству больных шизофренией. Поскольку длительный прием типичных антипсихотических препаратов сопряжен с риском развития поздней дискинезии, врач должен тщательно взвесить возможный риск и пользу при использовании классических антипсихотиков у каждого больного.

⁹ При оценке действия атипичных антипсихотиков на негативную симптоматику у больных шизофренией важно различать первичную (собственно дефицитарную) и вторичную негативную симптоматику, связанную с продуктивными (галлюцинаторно-бредовыми) расстройствами, депрессией, экстрапирамидными побочными эффектами и явлениями госпитализма. Традиционные нейролептики могут усиливать последнюю, а атипичные антипсихотики достаточно быстро ее редуцируют. Верифицированные доказательства положительного воздействия нового поколения антипсихотиков на первичную негативную симптоматику отсутствуют. Наиболее убедительные данные пока имеются лишь в отношении амисульприда (солиан). Более подробную информацию по этой проблеме можно найти в опубликованных нами ранее обзорных работах (С.Н. Мосолов. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. — М., 2001. — 237 с; Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. — Под. ред. С.Н. Мосолова. — М., 2002, с. 47-81.) — *Прим. ред.*

У некоторых больных с резистентными симптомами применяются высокие дозы антипсихотических препаратов (больше 20 мг/сут галоперидола), что в большей степени отражает желание врача любой ценой добиться результата, чем клиническую и биологическую необходимость. Нет достоверных доказательств преимущества использования высоких доз антипсихотических препаратов, хотя частота побочных эффектов достоверно увеличивается. В настоящее время у пациентов, резистентных к адекватным дозам различных антипсихотических препаратов, включая атипичные антипсихотики, рекомендуется применение клозапина. Клозапин является единственным антипсихотическим препаратом, эффективность которого у резистентных больных шизофренией достоверно доказана.

Маниакальные эпизоды.

Хотя литий или антиконвульсанты являются препаратами выбора при лечении мании (см. главу 4), антипсихотические средства часто играют важную роль в лечении острой стадии маниакальных эпизодов и могут в некоторых случаях использоваться для профилактики обострений.

Острая мания

При умеренно выраженных маниакальных эпизодах обычно достаточно назначения солей лития или вальпроатов как в виде монотерапии, так и в комбинации, однако для наступления эффекта необходимо от 10 до 14 дней, а иногда и более длительный срок. Поэтому, когда маниакальный эпизод сопровождается разрушительным или опасным для окружающих поведением, для достижения быстрого эффекта могут применяться антипсихотические препараты. При лечении маниакальных эпизодов с психомоторным возбуждением и выраженными психотическими симптомами следует применять такую же терапевтическую стратегию, как и при лечении острых психозов (см. далее раздел «Терапевтическое применение») с использованием антипсихотиков и бензодиазепинов типа лоразепама или клоназепама и параллельным назначением солей лития или других нормотимиков. Когда у больного будет достигнута терапевтическая доза лития (уровень в крови 1,0-1,2 ммоль/л для острых эпизодов) или антиконвульсантов и клинически будет отмечаться улучшение, дозу антипсихотика можно постепенно снижать. При усилении или повторном появлении ажитации и психотических симптомов дозу антипсихотического препарата следует увеличить или назначить повторно, если антипсихотик был к этому времени отменен. Эффективность типичных антипсихотических препаратов при лечении острой мании достоверно установлена, но в последнее время появились свидетельства того, что атипичные антипсихотики, такие как рисперидон или оланзапин, также могут влиять на симптомы острой мании, вызывая при этом значительно меньше побочных симптомов.

Длительное лечение мании

Литий и антиконвульсанты являются средствами первой линии для профилактической терапии биполярного расстройства. Длительное назначение антипсихотических препаратов для профилактики биполярного расстройства не рекомендуется из-за высокого риска развития поздней дискинезии у больных с аффективными расстройствами. Назначение антипсихотических препаратов является оправданным, когда маниакальные симптомы появляются, несмотря на профилактику нормотимиками, т. е. у больных с резистентной манией или быстрой цикличностью. Учитывая более низкий риск развития ЭПС и возможность того, что атипичные антипсихотики реже вызывают позднюю дискинезию (для биполярных пациентов до настоящего времени отсутствуют достоверные доказательства), а также эффективность атипичных антипсихотических препаратов (например, оланзапина) при лечении биполярного расстройства, потенциальная роль антипсихотической терапии для длительного использования в последнее время пересматривается. Действительно, существуют доказательства эффективности атипичных антипсихотиков не только при лечении мании и профилактике развития маниакальных эпизодов, но в некоторых наблюдениях отмечалась редукция симптомов депрессии.

Депрессия с психотическими симптомами.

Контролируемые клинические исследования свидетельствуют, что при депрессии с психотическими симптомами более эффективна комбинация антидепрессанта с

антипсихотическим препаратом (70%-80% терапевтического эффекта), чем при применении любого одного класса препаратов (30%-40% терапевтического эффекта). Электросудорожная терапия считается наиболее эффективным методом лечения и терапией выбора, если фармакологическое лечение неэффективно или если выраженность симптоматики требует быстрого достижения результата. В ранних исследованиях высокопотентные нейролептики комбинировали с трициклическими антидепрессантами. Мощные антипсихотики использовались для того, чтобы минимизировать возможность усиления антихолинергических свойств трициклических антидепрессантов. В настоящее время стандартной считается комбинация атипичного антипсихотика с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) или с другим современным антидепрессантом, хотя некоторые клиницисты до сих пор предпочитают трициклические антидепрессанты. Лечение депрессии с психотическими симптомами более детально обсуждается в главе 3.

Шизоаффективное расстройство.

В 4-м издании Диагностического и Статистического Руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) шизоаффективный психоз представляется скорее как гетерогенная группа состояний, а не как отдельная нозологическая единица. Диагноз выставляется, если отмечаются периоды маниакальных или депрессивных состояний либо их сочетания, а также выраженные психотические симптомы даже в то время, когда они не сопровождаются аффективными расстройствами. Клинически аффективные симптомы часто реагируют на лечение солями лития, антидепрессантами или антиконвульсантами. Психотические симптомы, особенно те, которые возникают между аффективными эпизодами, требуют назначения антипсихотической терапии. Дозировки антипсихотических препаратов как для купирования острых психотических симптомов, так и для профилактической терапии при шизоаффективном расстройстве аналогичны дозировкам, применяемым при лечении шизофрении. Все атипичные антипсихотики, вероятно, будут эффективны при лечении шизоаффективного расстройства, хотя и требуются дополнительные исследования. Применение солей лития и антиконвульсантов при шизоаффективном расстройстве обсуждается в главе 4.

Шизофреноформное расстройство.

Согласно определению DSM-IV, к шизофреноформному расстройству относят состояния, включающие в себя психотические симптомы продолжительностью менее 6 месяцев, после чего наблюдается возвращение к преморбидному уровню функционирования. Развитие симптомов чаще быстрое, чем постепенное, и у больных часто отмечается спутанность сознания и растерянность на высоте приступа. У многих, но не у всех пациентов, не отмечается уплощения аффекта, как при типичной шизофрении.

Пациенты с шизофреноформным расстройством представляют собой гетерогенную группу. Некоторые авторы обнаружили в преморбиде таких больных аффективные нарушения, хотя другие исследователи не смогли определить характерных преморбидных симптомов. У половины больных через некоторое время устанавливается диагноз шизофрении. Ранние стадии лечения шизофреноформного расстройства такие же, как и любого другого острого психоза (см. далее раздел «Терапевтическое применение»). Учитывая, что долгосрочный прогноз для большинства больных благоприятный, после первого эпизода заболевания при полном исчезновении клинических симптомов и продолжительности ремиссии от 6 месяцев до года можно попытаться уменьшить или прекратить прием антипсихотических препаратов полностью. При появлении признаков биполярного расстройства многим пациентам с шизофреноформным расстройством возможно назначение солей лития или антиконвульсантов (см. главу 4).

Бредовые (параноидные) расстройства.

Лечение бредовых (параноидных) расстройств представляет трудную задачу. Такие больные часто отрицают, что у них имеются какие-либо психические нарушения, и их подозрительность к окружающим часто распространяется на врачей и на применяемую терапию. В результате они чаще других категорий больных

прекращают лечение и несогласны принимать терапию. Когда лечение представляется больному как средство помощи, чтобы справиться с тревогой, стрессом или какими-либо другими жалобами, то согласие о необходимости лечения может быть достигнуто. Тем не менее лучше если через какое-то время больному помогут осознать его искаженное и неправильное восприятие действительности.

Антипсихотики эффективны у некоторых бредовых больных, особенно недавно заболевших. Как и в случае с другими психотическими расстройствами, препаратами выбора являются атипичные антипсихотики. У пациентов с хроническим систематизированным бредом эффективность более низкая, чем у недавно заболевших. Основные принципы лечения данной группы больных заключаются в назначении тех же средств, что и при лечении шизофрении, но с использованием более низкой дозы. Чтобы минимизировать побочные эффекты и улучшить соблюдение больным режима терапии при применении типичных антипсихотиков, на начальном этапе должны использоваться низкие дозы (например, галоперидол 5 мг/сут или эквивалентная доза другого антипсихотика). Если в клинической картине выражены аффективные расстройства или имеются данные о наличии аффективных расстройств у родственников больного, возможно дополнительное назначение антидепрессантов или солей лития.

Делирий и острые органические психозы.

Делирий, острые состояния спутанности, токсическая/метаболическая энцефалопатия — это лишь некоторые из множества терминов, которые используются для определения клинического синдрома, состоящего из острого глобального угнетения функции мозга. Делирий может быть следствием различных соматических заболеваний, многие из которых представляют угрозу для жизни больного. Основным принципом лечения делирия является тщательный уход за пациентом наряду с проведением специфической терапии основного заболевания. Поскольку поведение делириозных больных непредсказуемо и они могут причинить вред себе или окружающим, показано ограничение их подвижности и постоянное наблюдение. До получения терапевтического результата необходимо симптоматическое применение психотропных препаратов, хотя их использование, по возможности, должно быть минимизировано, особенно когда диагноз неясен. Выбор препарата основывается на соматическом состоянии пациента и уточнении причины, вызвавшей делирий.

Делирий, вызванный отменой алкоголя, бензодиазепинов или барбитуратов, лучше купируется бензодиазепинами (см. главу 5). Антипсихотики неэффективны при лечении алкогольного делирия. Если бред вызван антихолинергическими средствами, то также следует избегать применения антипсихотических препаратов из-за риска увеличения антихолинергической токсичности. При делирии, обусловленном другими причинами, особенно у соматически ослабленных больных, возможно применение антипсихотиков, в частности, галоперидола, поскольку он оказывает незначительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, дыхательный центр, обладает очень низкой антихолинергической активностью и доступен в различных формах выпуска — в таблетках, каплях и в растворе для парентерального введения. Следует избегать применения низкопотентных нейролептиков, так как они могут снижать порог судорожной активности, увеличивают риск ортостатической гипотензии и обладают сильным антихолинергическим действием. У пожилых пациентов эффективной при симптоматическом лечении делирия считается начальная доза галоперидола 0,5 мг два раза в день. У более молодых пациентов можно использовать более высокие дозы (2-5 мг галоперидола парентерально, каждые 30-60 минут до достижения эффекта). Основным побочным эффектом при применении галоперидола у пожилых больных является развитие паркинсонизма; у более молодых чаще наблюдаются явления острой дистонии. Поэтому при приеме пожилыми пациентами типичных антипсихотических препаратов следует контролировать возможность возникновения ригидности, изменения походки и появления маскообразности лица. При развитии ажитации у больного, принимающего галоперидол, не исключено, что это следствие акатизии. Если антипсихотическая терапия требуется после купирования острого состояния, то предпочтение следует отдать атипичным антипсихотикам. Создание инъекционных форм атипичных препаратов¹⁰ (например, зипразидона) должно

¹⁰ Для парентерального введения из атипичных антипсихотиков в России в настоящее время зарегистрирован только оланзапин (10 мг/мл). Инъекционная форма клозапина не поставляется

расширить возможности клиницистов и привести к более широкому использованию атипичных антипсихотиков у данной категории больных.

Деменция.

При лечении больных, страдающих деменцией, антипсихотические препараты используются для коррекции сопутствующих психических симптомов (например, бредового расстройства) и борьбы с ажитацией, которую не удастся купировать мерами социального воздействия. Вследствие высокой чувствительности пожилых больных к развитию симптомов паркинсонизма, предпочтительнее использовать низкие дозы атипичных антипсихотиков. Если используются классические антипсихотические препараты, предпочтение отдается низким дозам высокопотентных препаратов (например, 0,5-5 мг галоперидола или флуфеназина). Высокопотентные препараты обладают меньшей склонностью вызывать ортостатическую гипотензию.

Психотические симптомы при болезни Паркинсона.

У больных с идиопатической болезнью Паркинсона могут наблюдаться психотические симптомы, связанные с терапией L-допа или с развитием деменции. Атипичные антипсихотики лучше переносятся этой категорией больных, чем традиционные препараты. При этом терапию следует начинать с более низких доз. Кветиапин и клозапин являются средствами выбора при болезни Паркинсона, так как у обоих препаратов наблюдается относительно слабый аффинитет к D₂-рецепторам. Следует помнить о седативном эффекте этих препаратов и возможности развития ортостатической гипотензии при приеме клозапина, что требует тщательного клинического наблюдения за больным.

Синдром Туретта.

Синдром Туретта характеризуется разнообразными двигательными и фоническими тиками, которые развиваются в детстве и сохраняются в дальнейшем. Характер и выраженность симптомов могут существенно изменяться с течением времени у различных пациентов. Кроме двигательных и речевых симптомов, у пациентов могут наблюдаться сложности с концентрацией внимания, импульсивность, появление навязчивых мыслей, а также компульсивные действия.

При значительной выраженности расстройства пациент становится недееспособным и нуждается в длительной терапии. Галоперидол и пимозид традиционно используются для лечения синдрома Туретта. Вследствие кардиотоксичности пимозида (увеличение интервала QT, что сопряжено с риском развития желудочковой тахикардии), Комиссия по лекарственным средствам и пищевым продуктам США ограничила его применение дозировкой не более 0,3 мг/кг или 20 мг/сут. Галоперидол и пимозид доказали свою эффективность при синдроме Жилиа де ля Туретта в средней дозировке приблизительно 4 мг галоперидола и 11 мг пимозида. В перекрестных клинических исследованиях галоперидол показал несколько большую эффективность по сравнению с пимозидом без выраженных различий в частоте побочных симптомов. Однако, основываясь на данных исследованиях, нельзя с уверенностью утверждать, что галоперидол обладает значительными преимуществами по сравнению с пимозидом при лечении синдрома Туретта. Поэтому врач должен подбирать препарат индивидуально. Прием галоперидола обычно начинают с 1 мг/сут однократно на ночь с медленным увеличением дозировки (например, на 1 или 2 мг в неделю) до достижения эффекта. Доза галоперидола выше 10 мг/сут применяется редко. Вследствие риска развития сердечно-сосудистых осложнений, больные, у которых не удается достичь эффекта при лечении пимозидом в дозе 20 мг/сут, должны переводиться на галоперидол. Необходимо сравнительное изучение длительного применения обоих препаратов с более современными атипичными антипсихотиками. Пациентам с непереносимостью нейролептиков в качестве полезной альтернативы может быть предложен клонидин (см. главу 6).

Расстройства личности.

Отсутствие достоверных доказательств эффективности антипсихотических препаратов при расстройствах личности и высокий риск возникновения поздней дискинезии позволяют использовать антипсихотики в этих случаях только при отсутствии эффекта других методов лечения (включая и нелекарственные). Врач должен выбрать основные симптомы-мишени, на которые будет направлено действие антипсихотических препаратов. Следует тщательно наблюдать за этими симптомами. Прием антипсихотика необходимо прекратить при отсутствии клинического улучшения. Антипсихотики рекомендуется использовать при выраженных расстройствах личности (в том числе и пограничных) у больных с расстройствами мышления психотического уровня, при купировании и предотвращении эпизодов импульсивности, гневливости и агрессии. При появлении развернутых психотических симптомов следует пересмотреть диагноз. Рассматриваются такие диагностические категории, как расстройство настроения, сложные парциальные припадки, злоупотребление психоактивными веществами или симуляция. Не существует твердо установленных рекомендаций по дозированию антипсихотических препаратов при расстройствах личности. Однако не рекомендуется применение классических препаратов в эквивалентной дозе больше, чем 10 мг/сут галоперидола. При отсутствии специальных показаний при длительной терапии обычно рекомендуется лечение короткими курсами. Низкий риск развития ЭПС при применении атипичных антипсихотиков также предполагает их использование при лечении этой категории больных. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования в этом направлении.

Терапевтическое применение.

Выбор антипсихотического препарата.

Впервые за более чем 30-летний период лечения психических расстройств появились лекарственные средства, которые не вызывают серьезных, иногда угрожающих жизни, неврологических или гематологических побочных симптомов. Применение современного поколения антипсихотиков значительно реже связано с такими экстрапирамидными симптомами, как острая дистония, тремор, мышечная ригидность, акатизия и аффективные нарушения, а также с низким риском развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) и поздней дискинезии. Рисперидон и оланзапин наиболее часто применяются как антипсихотики при первом эпизоде заболевания. Современные стандарты терапии рекомендуют начинать лечение с атипичных антипсихотиков, оставляя традиционные нейролептики (например, галоперидол) для резистентных больных или больных с частичным эффектом лечения.

Несмотря на то что клозапин открыл новый важный этап в фармакологическом лечении психозов, особенно у резистентных пациентов и особых групп больных (например, при болезни Паркинсона), риск развития агранулоцитоза осложняет его клиническое использование. Эффективность клозапина при лечении как позитивной, так и негативной симптоматики в острой и хронической стадиях шизофрении демонстрирует, что эффективное лечение психозов не обязательно тесно связано с развитием экстрапирамидных симптомов. Это наблюдение побудило на дальнейший поиск препаратов с похожими свойствами, не вызывающих гематологических побочных эффектов.

Традиционные нейролептики различаются между собой только по уровню клинически эффективной дозировки и частоте побочных эффектов.¹¹ Наиболее

¹¹ Это типичное утверждение американской психиатрической школы, считающей, что все нейролептические средства взаимозаменяемы в соответствии с хлорпромазиновыми эквивалентами и качественно не отличаются друг от друга по клинической эффективности. Европейская и отечественная школы клинической психофармакологии придерживаются концепции индивидуального спектра психотропной активности препарата, в соответствии с которой у каждого нейролептика в различной степени выражены инцизивное (глобальное антипсихотическое), избирательное антипсихотическое («симптомы-мишени»), первичное седативное, активирующее (дезингибирующее, растормаживающее) и депрессогенное действие, а также имеется свой профиль неврологических и соматических побочных эффектов

мощные нейролептики чаще вызывают ЭПС, а менее мощные — седативный эффект, ортостатическую гипотензию и холинолитические побочные эффекты (табл. 2.2). Например, 8 мг галоперидола и 400 мг хлорпромазина эквивалентны в отношении антипсихотической активности. Однако у больного, принимающего галоперидол, существует большая вероятность развития экстрапирамидных симптомов, а у больного, получающего хлорпромазин, вероятнее появление седативного эффекта и ортостатической гипотензии. Атипичные антипсихотики намного реже вызывают ЭПС, но все они могут вызывать седацию, ортостатическую гипотензию, и все, кроме зипразидона, способствуют увеличению массы тела (особенно клозапин и оланзапин). Среди всех атипичных антипсихотиков рисперидон чаще других вызывает повышение пролактина в плазме крови. При лечении резистентной шизофрении, за исключением клозапина, основным критерием выбора препарата является оценка профиля побочных эффектов, поскольку различия в терапевтической эффективности атипичных антипсихотиков у этих больных не установлены.

Пациенту, у которого в прошлом отмечался хороший эффект терапии каким-либо препаратом, лучше назначить тот же самый антипсихотик. Но даже если у пациента не отмечалось выраженных ЭПС или других серьезных побочных симптомов при лечении каким-либо типичным антипсихотическим препаратом, врачу следует рассмотреть возможность начала терапии нового эпизода с атипичного антипсихотика, обладающего при длительном применении существенно меньшим риском развития ЭПС и поздней дискинезии. В некоторых острых ситуациях, когда требуется выраженный седативный эффект (например, у молодых маниакальных больных с тяжелой бессонницей), врач может использовать комбинацию антипсихотика с бензодиазепином (например, клоназепамом). По прошествии острого периода седативный компонент можно убрать, отменив бензодиазепиновый препарат.

У некоторых групп больных следует избегать назначения определенных препаратов вследствие их токсических эффектов. Пациентам с выраженными суицидальными намерениями нежелательно назначение тиоридазина, мезоридазина или пимозиды, так как эти препараты при передозировке могут быть кардиотоксичны. Больным, у которых диагностирована глаукома, заболевания предстательной железы или имеются другие противопоказания к применению антихолинергических средств (например, сопутствующий прием других препаратов с антихолинергическими свойствами, таких как трициклические антидепрессанты), не следует назначать низкопотентные нейролептики с антихолинергическими свойствами, особенно тиоридазин. Клозапин можно назначать больным, хорошо соблюдающим режим терапии, так как его применение требует еженедельного контроля картины крови.

Применение антипсихотических препаратов.

Вследствие того, что на фоне приема антипсихотических препаратов у пациентов могут развиваться выраженные изменения мышления, речи и поведения (включая моторику), соматический и психический статус больного следует исследовать до начала терапии. При психозах выраженность психотических расстройств может заметно колебаться. Поэтому при неясном диагнозе у госпитализированного больного может быть полезным некоторое время проводить наблюдение, не назначая никаких препаратов. Исследование психического статуса всегда должно дополняться сбором достоверного анамнеза. Во всех случаях, но особенно при неясном диагнозе, важно объективно выявить симптомы-мишени, на которые следует обращать особое внимание в процессе лечения антипсихотическими препаратами. Врач должен четко представлять себе симптомы, которые купируются антипсихотическими препаратами, и симптомы (например, тревога), при которых лучше назначать препараты других классов.

Латентный период наступления антипсихотического эффекта (редукции бреда, галлюцинаций и нелепого поведения) длится, как правило, более 5 дней. Неспецифический седативный эффект наступает значительно быстрее. Развернутый

(Delay J., Deniker P., 1961; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Deniker P. et al., 1990; Мосолов С.Н., 1996; 2002 и др.). При выборе препарата спектр его клинической активности должен соответствовать особенностям психического и соматического состояния больного. В этом состоит суть дифференцированного назначения психофармакотерапии, в том числе антипсихотической. — *Прим. ред.*

антипсихотический эффект развивается, как правило, в течение 2-6 недель. К сожалению, при лечении психозов врачи часто проявляют нетерпение, что вызвано высоким уровнем стресса, испытываемого пациентом и его родственниками, а также вследствие давления на врача деструктивного поведения стационарных больных. Таким образом, происходит необоснованное повышение дозы и когда симптоматика, наконец, ослабевает, улучшение зачастую ошибочно приписывается использованию высоких доз антипсихотика. Если требуется быстро купировать психомоторное возбуждение, врач может временно повысить дозу антипсихотика для того, чтобы использовать его неспецифический седативный эффект. Однако в данной ситуации более целесообразно добавить к антипсихотической терапии бензодиазепины. В любом случае сразу после редукции острой симптоматики чрезмерные дозы, назначенные с целью седации, следует постепенно снизить и установить оптимальную¹² дозу антипсихотика.

Переход с типичного нейролептика на атипичный антипсихотик.

К сожалению, полемика на тему, стоит ли переводить стабильного пациента с типичного на атипичный антипсихотик, не подкреплена данными о том, у какой группы больных мы можем ожидать максимального улучшения. Несомненно, начинать антипсихотическую терапию пациенты должны с атипичного антипсихотика. Возникает вопрос о том, выгоден ли подобный переход с материальной точки зрения, учитывая значительно более высокую (примерно в 10 раз) стоимость атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными препаратами. В отношении перехода с типичного на атипичный антипсихотик можно привести несколько основных правил.

В амбулаторных условиях врач может осуществить переход на атипичный антипсихотик при недостаточной эффективности терапии типичными препаратами, при возможности перорального приема препарата (пациент признает себя больным и может распознать ухудшение болезни) и если члены семьи согласны с изменением терапии. До тех пор пока не будут созданы пролонгированные формы атипичных антипсихотиков, следует избегать смены препарата при плохом соблюдении режима терапии больным. В условиях стационара показаниями к переводу на атипичные антипсихотики являются отсутствие эффективности (или недостаточная эффективность) типичных нейролептиков в анамнезе и согласие пациента на прием препарата внутрь. Переход на атипичные антипсихотики менее желателен при любой из следующих ситуаций: в анамнезе у больного отмечался положительный эффект при терапии традиционными нейролептиками; пациент не желает принимать препарат внутрь и нуждается в пролонгированных формах или спектр побочных эффектов атипичных антипсихотиков неблагоприятен для конкретного больного (например, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) плохо переносят гипотензивный эффект). В целом больные с хронической шизофренией, находящиеся в стабильном состоянии на фоне приема типичных нейролептиков (без развития поздней дискинезии или ЭПС), вероятно, могут продолжать прежнюю терапию. Пробный курс атипичных антипсихотиков следует назначать пациентам, резистентным к типичным нейролептикам, с ЭПС и согласным принимать препараты внутрь.

Отдельные клинические ситуации.

При лечении любого психотического расстройства возникают определенные ситуации, каждая из которых требует дифференцированного подхода к назначению антипсихотиков. Данные ситуации включают в себя: (а) острые психозы, при которых состояние требует неотложной помощи; (б) длительная терапия, направленная на минимизацию резидуальной симптоматики или на профилактику рецидива, и (в) использование нейролептиков по мере необходимости.

Острый психоз

Острый психоз представляет собой клинический синдром, который может возникать при множестве различных расстройств (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Острые психотические синдромы и причины их возникновения

¹² Здесь под оптимальной понимается минимально достаточная доза препарата. — Прим. ред.

Основные психотические расстройства

Обострение шизофрении

Атипичные психозы (например, шизофреноформный)

Психотическая депрессия

Мания

Злоупотребление психоактивными веществами и синдром отмены

Алкогольный абстинентный синдром

Амфетаминовая или кокаиновая зависимость

Употребление фенциклидина и галлюциногенов

Синдром отмены седативных (гипнотических) препаратов

Прием лекарственных препаратов

Антихолинергические средства

Препараты дигиталиса

Глюкокортикоиды и адrenoкортикотропный гормон (АКТГ)

Изониазид

L-допа и прочие агонисты дофамина

Нестероидные противовоспалительные препараты

Синдром отмены ИМАО

Другие токсические вещества

Дисульфид углерода

Тяжелые металлы

Неврологические расстройства

ВИЧ-индуцированная энцефалопатия

Опухоль мозга

Сложные парциальные припадки

Начальные стадии болезней Альцгеймера и Пика

Болезнь Гентингтона

Гипоксическая энцефалопатия

Вирусные энцефалиты

Поражение головного мозга при волчанке

Нейросифилис

Инсульт

Болезнь Вильсона

Метаболические расстройства

Острая перемежающаяся порфирия

Синдром Кушинга

Начальная стадия печеночной энцефалопатии

Гипо- и гиперкальциемия

Гипогликемия

Гипо- и гипертиреозидизм

Паранеопластические синдромы

Алиментарные расстройства

Дефицит никотиновой кислоты (пеллагра)

Недостаточность тиамина (синдром Вернике-Корсакова)

Дефицит витамина B₁₂

Как правило, психотическая симптоматика (галлюцинации, бред, идеи отношения, психомоторное возбуждение, бессонница, враждебное или агрессивное поведение) возникает остро (в течение нескольких дней или недель). В этом случае важно исключить острую соматическую патологию, для чего необходимо собрать

тщательный анамнез, осуществлять контроль жизненно важных показателей, провести физикальное и необходимое лабораторное обследование.

На фоне острой симптоматики, даже после исключения соматической патологии, все еще бывает сложно установить окончательный психиатрический диагноз. Сложности связаны с тем, что диагноз часто не может быть поставлен лишь на основании психического статуса, а собрать анамнез у пациента с острым психозом часто бывает затруднительно. При постановке диагноза необходимо учитывать следующие факторы:

1. Клиническая симптоматика.
2. Медицинский анамнез, включая любые назначения и прием прочих препаратов.
3. Данные физикального обследования и лабораторных тестов.
4. Предшествующий психиатрический анамнез.
5. Психический статус.
6. Уровень преморбидного функционирования.
7. Длительность существования симптоматики и общая продолжительность болезни.
8. Терапевтический анамнез, особенно лечение традиционными нейролептиками, антидепрессантами, литием или электросудорожной терапией (ЭСТ).
9. Семейный анамнез в отношении психических или неврологических расстройств.

Если у больного наблюдается выраженное возбуждение, агрессия или гиперактивность, лечение необходимо начинать еще до установки окончательного диагноза. К счастью, большинство острых первичных психотических расстройств, а также вторичных психозов, развившихся вследствие соматической или неврологической патологии, реагируют на антипсихотическую терапию вне зависимости от конкретного расстройства. Оптимальное длительное лечение требует постановки правильного диагноза. Кроме того, важно выявить состояния, которые могут ухудшаться при назначении антипсихотиков (например, низкопотентные нейролептики могут усиливать проявления передозировки фенциклидина и холинолитического делирия; кататонические состояния у некоторых пациентов могут быть вызваны нейролепсией).

Вследствие того что пациенты в состоянии острого психоза могут быть потенциально опасны для себя и окружающих (даже если в данный момент отсутствует психомоторное возбуждение или угрожающее поведение), основной целью является быстрое начало терапии. Для клинициста этот вопрос звучит так: «Какие антипсихотические препараты и в каких дозах следует назначать?».

Препаратами выбора при лечении различных психозов являются атипичные антипсихотики, такие как рисперидон, оланзапин и кветиапин. Зипразидон, вероятно, также скоро будет разрешен к применению.¹³ Любой из атипичных антипсихотиков рекомендован в качестве препарата первого выбора при впервые возникшем психозе, будь то шизофрения или другое психическое заболевание (например, биполярное расстройство, острое психотическое расстройство). Эффективность нового поколения препаратов подтверждена в контролируемых исследованиях длительностью 4-20 недель. Полный антипсихотический эффект развивался у 75% больных в течение 2-4 недель. При наличии психомоторного возбуждения рекомендуется добавить в схему лечения бензодиазепины (например, лоразепам в дозе 1-2 мг каждые 4-6 часов) в течение первой недели терапии. Назначение высокопотентного традиционного нейролептика должно рассматриваться только в случае неэффективности комбинации атипичного антипсихотика и бензодиазепа.¹⁴ Традиционные антипсихотические препараты часто используются в виде дополнения к атипичным антипсихотикам у возбужденных больных или при наличии в анамнезе эффекта при приеме типичных нейролептиков. Острые, иногда угрожающие жизни синдромы, такие как злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) или острые дистонические реакции, значительно реже возникают при приеме атипичных

¹³ Зипразидон (зелдокс) недавно был зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

¹⁴ Среди традиционных антипсихотиков при купировании острых психозов, особенно сопровождающихся психомоторным возбуждением и агрессивностью, широко применяется в/м введение галоперидола и зуклопентиксола ацетата (клопиксол-акуфаз) (одна инъекция раз в 2-3 дня). — *Прим. ред.*

антипсихотиков. К сожалению, пока отсутствуют систематизированные данные о результатах длительного приема этих препаратов, но имеющиеся на сегодня публикации позволяют говорить о крайне низкой вероятности возникновения поздней дискинезии. После окончания острой фазы первого эпизода болезни или обострения хронического заболевания конечной целью лечения является переход к монотерапии одним из атипичных антипсихотиков.

При мании у значительного числа пациентов улучшение развивается при использовании суточных доз, эквивалентных менее чем 10 мг галоперидола или 6 мг рисперидона. Вследствие того что возникновение и тяжесть ЭПС при приеме нейролептиков являются дозозависимыми, на этапе купирующей терапии острой мании нецелесообразно превышать дозу, эквивалентную 6-8 мг галоперидола в сутки. Сопутствующую терапию литием или антиконвульсантами можно назначать одновременно с началом антипсихотической терапии.

Оптимальная дозировка типичных антипсихотических препаратов при шизофрении и шизоаффективном психозе изучалась в нескольких исследованиях. В одном из таких исследований (Van Putten et al., 1990) больные получали фиксированные дозы галоперидола (5, 10 или 20 мг в сутки) на протяжении 4 недель. Терапевтический эффект дозы 20 мг превосходил таковой при дозе в 5 мг в ходе всего исследования, а после первых двух недель терапии заметно превосходил эффект дозы в 10 мг. Однако со второй недели терапии в группе пациентов, получающих галоперидол в дозе 20 мг в сутки, отмечалось усиление таких симптомов, как уплощенный аффект, двигательная заторможенность и эмоциональная отстраненность. Кроме того, значительно больший процент больных из числа тех, кто получал дозу 20 мг галоперидола, покидал больницу вопреки советам врачей по сравнению с пациентами, получавшими меньшие дозы. Другими словами, при приеме высоких доз типичных нейролептиков их токсичность перевешивает клинические преимущества. При использовании мощных типичных нейролептиков для профилактики дистонии часто приходится назначать антихолинергические препараты, например бензтропина мезилат в дозе 2 мг дважды в сутки.¹⁵ Результаты различных исследований показывают, что подобное сочетание снижает риск развития острой дистонии, которая развивается, главным образом, у лиц моложе 40 лет. При появлении антихолинергических побочных симптомов дозу бензтропина можно снизить до 1 мг дважды в сутки.

Исследования атипичных антипсихотиков показали, что их эффективность при острых психозах, по крайней мере, эквивалентна традиционным нейролептикам. Рекомендуются применять следующие дозы атипичных антипсихотиков: рисперидон — 6 мг в сутки, оланзапин — 20 мг в сутки и кветиапин — 300 мг в сутки.¹⁶

Следует отметить, что у значительного числа больных шизофренией после первого курса адекватной антипсихотической терапии не удается достичь улучшения. В этих случаях повышение дозы антипсихотика с целью добиться клинического эффекта скорее всего вызовет развитие побочных явлений, но не клиническое улучшение. У больных шизофренией, резистентных к двум или более адекватным курсам антипсихотиков (8-12 недель активной терапии), следует рассмотреть возможность назначения клозапина. Подходы к лечению рефрактерной мании обсуждаются в 4-й главе.

Несмотря на прием рекомендованных доз антипсихотиков, у многих больных в первое время может сохраняться психомоторное возбуждение. Поэтому при острых психозах в дополнение к эффективным дозам антипсихотических препаратов может потребоваться кратковременное назначение бензодиазепинов. Можно использовать лоразепам, имеющий относительно короткий период полувыведения, не образующий активных метаболитов и хорошо усваивающийся при внутримышечном введении. Некоторые врачи предпочитают клозапам — бензодиазепин более длительного действия, недостатком которого является отсутствие парентеральных лекарственных форм. Для купирования психомоторного возбуждения можно каждые 2 часа

¹⁵ Бензтропин в России не зарегистрирован. В целях коррекции острых экстрапирамидных побочных эффектов, в том числе дистонии, применяются тригексифенидил (циклодол, паркопан) и бипериден (акинетон). В профилактических целях корректоры обычно не применяются. — *Прим. ред.*

¹⁶ В последние годы при купировании острых психозов дозу кветиапина (сероквель) рекомендуется повышать до 750—800 мг/сут. — *Прим. ред.*

применять лоразепам в дозе 1-2 мг (внутрь или внутримышечно) или клоназепам в дозе 0,5-1 мг (внутрь). При кратковременном применении бензодиазепины практически не вызывают опасных побочных эффектов, но их не следует комбинировать с клозапином. В течение первых 2 недель лечения врач должен оценивать динамику психотической симптоматики и при наличии улучшения снизить дозу бензодиазепамина. В целом дозу седативных препаратов рекомендуется снижать по мере редукции возбуждения.

Длительное применение

Длительное назначение антипсихотиков показано психотическим больным с хроническим или рецидивирующим течением болезни. При необходимости проведения длительной терапии врач должен стараться использовать атипичные антипсихотики. Вследствие того что типичные нейролептики при длительном применении обладают высоким риском развития поздней дискинезии, необходимо постоянно контролировать продолжительность терапии и при возможности назначать атипичные препараты.

Хотя эффективность поддерживающей терапии четко установлена, сложно рекомендовать оптимальные дозировки у конкретных пациентов, основываясь на литературных данных. Например, в одном из сравнительных обзоров типичных нейролептиков (Baldessarini, Davis, 1980) не было обнаружено корреляции между дозировкой антипсихотика и эффективностью длительной терапии. Общей рекомендацией является гибкость при выборе дозировки, т. е. подбор минимально эффективной дозы препарата, но увеличение дозы при ухудшении симптоматики или опасности обострения.

Длительно действующие препараты. Когда у больного шизофренией или другим хроническим психозом развивается рецидив вследствие нарушения режима терапии, следует рассмотреть возможность использования нейролептиков-пролонгов. Иногда следование режиму терапии улучшается при использовании психообразовательных программ, избегая, таким образом, назначения депонированных форм нейролептиков.

Ко времени написания данного руководства в США были разрешены к применению следующие депонированные формы нейролептиков: флуфеназина деканоат (модитен-депо) и галоперидола деканоат.¹⁷ Контролируемые исследования флуфеназина деканоата проводились в дозах от 1,25 до 125 мг каждые 2 недели. Применение высоких доз флуфеназина (25 мг каждые 2 недели) было связано с худшим эффектом. Хотя в этих исследованиях могли быть неправильно оценены показания к назначению более высоких доз, общее впечатление таково, что дозы, используемые в современной клинической практике, часто слишком завышены.

Не существует идеального способа пересчета пероральных доз в дозу депонированной формы флуфеназина. Согласно некоторым оценкам, 0,5 мл флуфеназина деканоата (12,5 мг) каждые 2 недели эквивалентны 10 мг флуфеназина гидрохлорида внутрь в сутки. Для галоперидола деканоата соотношение деканоата к пероральной дозе препарата составляет примерно (10-15)/1, то есть 150 мг деканоата каждые 4 недели эквивалентны 10 мг пероральной формы галоперидола в сутки. Так как этот пересчет приблизителен, необходимо проводить индивидуальный подбор дозы в каждом конкретном случае.

Учитывая, что пролонгированные формы обладают длительным действием, перед первой инъекцией с целью оценки общей переносимости (например, аллергических реакций) необходимо дать тестовую дозу внутрь. Это позволяет свести к минимуму возможность развития длительной идиосинкразической реакции. Чтобы сделать терапию максимально безопасной и снизить вероятность появления побочных эффектов, начинать лечение следует с малых доз пролонгированных препаратов, а затем постепенно увеличивать дозировку. Вследствие того что флуфеназин и галоперидол являются мощными типичными нейролептиками, следует ожидать появления ЭПС. Поэтому для их безопасного и эффективного использования нужно придерживаться следующих рекомендаций:

1. Убедиться в том, что пациент хорошо переносит данный препарат, для чего следует провести пробу с пероральным приемом.

¹⁷ В России разрешены к применению также зуклопентиксол-деканоат (клопиксол-депо) и флупентиксол-деканоат (флюанксол-депо). — *Прим. ред.*

2. Начинать инъекции с малых доз, например 5,0-12,5 мг (0,2-0,5 мл) флуфеназина деканоата или 50-100 мг (1-2 мл) галоперидола деканоата. Вводить флуфеназина деканоат следует 1 раз в 2 недели, галоперидола деканоат — 1 раз в 4 недели.

3. Начиная лечение с малых доз, необходимо временно дополнительно назначать пероральные формы препаратов. Дозу депонированных препаратов не следует увеличивать слишком быстро, так как стабильная концентрация препарата в крови достигается лишь после 4-5 инъекций.

4. Средние эффективные дозировки составляют 12,5 мг (0,5 мл) каждые 2 недели для флуфеназина и 150 мг (3 мл) каждые 4 недели для галоперидола деканоата.

5. Следует наблюдать за появлением у пациента акинезии, депрессивных симптомов или отрешенности, при нарастании которых необходимо снизить дозировку. Часто наблюдаются паркинсонизм и акатизия, которые также требуют дополнительной коррекции.

6. При снижении дозы ухудшение состояния может наступить в течение нескольких недель. Поэтому врач должен наблюдать за пациентом в течение длительного времени, прежде чем сделать заключение о том, что снижение дозы прошло успешно.

Симптоматическое назначение антипсихотических препаратов

Нейролептики часто применяются для быстрого купирования психотических симптомов или возбуждения. Хотя данная тактика встречается достаточно часто, симптоматическое назначение нейролептиков отражает, по всей вероятности, отсутствие точного диагноза или стратегии лечения. Прерывистый режим дозирования редко позволяет достичь адекватного терапевтического ответа. Кроме того, подобный режим приема может вводить врача в заблуждение относительно суточного количества препарата, получаемого пациентом. Прерывистое назначение антипсихотического препарата для купирования психотических симптомов, как правило, неэффективно и напоминает симптоматическое применение антидепрессанта.

В случаях длительного симптоматического приема антипсихотических препаратов необходимо тщательное врачебное наблюдение, так как в подобных случаях прием нейролептиков может маскировать или отягощать побочные эффекты или недиагностированные соматические заболевания. Например, пациенту с акатизией, развившейся на фоне приема типичных нейролептиков, могут быть назначены чрезмерные дозы препаратов, так как данный симптом можно ошибочно принять за усиление психомоторного возбуждения. Для достижения седативного эффекта предпочтительнее назначение бензодиазепинов (например, лоразепама), чем седативных антипсихотиков, так как бензодиазепины более безопасны и лучше переносятся по сравнению с высокими дозами нейролептиков (например, более 6 мг рисперидона в сутки) (см. главу 5). Следует помнить, что тревога, страх и агитация могут усиливать даже галлюцинаторные феномены, и в таких случаях анксиолитическая терапия более адекватна, чем дополнительное назначение нейролептиков.

Клозапин

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (хотя большинство из них были короткими), а также по результатам клинических наблюдений, клозапин показал большую эффективность при купировании симптомов шизофрении и предотвращении рецидивов, чем традиционные антипсихотические препараты. Очевидно, что клозапин эффективен и при шизоаффективных расстройствах, а также у некоторых больных с резистентным к терапии биполярным расстройством. Кроме того, в низких дозах клозапин эффективен при лечении психотических симптомов, связанных с приемом L-допы, у пациентов с болезнью Паркинсона — группа больных, которые не переносят традиционных нейролептиков — антагонистов D₂-рецепторов. Значительным преимуществом клозапина является практически полное отсутствие ЭПС и низкий риск развития поздней дискинезии. Таким образом, клозапин может применяться не только для лечения резистентных больных, но также у пациентов с тяжелыми ЭПС, включая акатизию, и непереносимостью типичных нейролептиков. Существуют данные, что клозапин улучшает проявления поздней дискинезии, хотя для подтверждения данной точки зрения требуются дальнейшие исследования.

К сожалению, применение клозапина связано с развитием достаточно выраженных побочных эффектов, что ограничивает его широкое применение. Клозапин был впервые введен в клиническую практику в 1960-х годах, но от его повсеместного использования пришлось отказаться в связи с высокой частотой развития агранулоцитоза. В США клозапин был зарегистрирован в 1990 году. В первые шесть месяцев терапии клозапином абсолютно необходимо определять количество гранулоцитов каждую неделю, после чего анализ можно проводить раз в две недели. Частота развития агранулоцитоза при приеме клозапина составляет примерно 1%, хотя в некоторых исследованиях этот показатель был выше. Несмотря на проведение соответствующего мониторинга, в США отмечались летальные исходы от агранулоцитоза, связанного с приемом клозапина. Более 95% случаев агранулоцитоза развивается в течение первых шести месяцев терапии, при этом наибольший риск отмечается между 4-й и 18-й неделями. Риск развития агранулоцитоза выше у женщин и увеличивается с возрастом. Механизм развития агранулоцитоза неизвестен.

Как уже упоминалось, клозапин имеет невысокий аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам и более высокий коэффициент сродства к D₄, чем к D₂ рецепторам по сравнению с типичными нейролептиками. Однако роль D₄-дофаминовых рецепторов в развитии клинического эффекта, если таковая имеется, остается неясной. Невысокий аффинитет клозапина к D₂-дофаминовым рецепторам и высокий к 5-HT_{2A} серотониновым рецепторам во многом объясняют отсутствие у препарата ЭПС. Клозапин также взаимодействует с D₁- и D₃-дофаминовыми рецепторами, 5-HT₆ и 5-HT₇ серотониновыми рецепторами, α₁-адренорецепторами, гистаминовыми H₁-рецепторами и мускариновыми холинергическими рецепторами. Механизм его уникальной эффективности неясен.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов терапию клозапином начинают с дозы 12,5-25 мг 1 раз в сутки, увеличивая затем до 25 мг дважды в день, после чего дозу наращивают в течение 2-3 недель до 300-400 мг. Не рекомендуется увеличивать дозировку более чем на 25 мг в сутки. Дальнейшее увеличение дозы проводят не более 100 мг в неделю. На первом месяце терапии важно проводить тщательный контроль для предупреждения развития выраженной тахикардии и ортостатической гипотензии. Если подобные побочные симптомы появляются, то дозу можно временно снизить, а затем снова пытаться повышать более медленно. У большинства больных эффект наступает при использовании дозировок 300-600 мг в сутки, разделенных на несколько приемов. У некоторых пациентов улучшение наступает при приеме 900 мг в сутки в несколько приемов, однако на фоне дозировок свыше 600 мг в сутки значительно возрастает риск развития судорожных припадков (с 1-2% до 3-5%). Оптимальная продолжительность лечения для выявления респондеров к клозапину остается неизвестной. В целом терапия клозапином должна продолжаться не менее 12 недель, хотя некоторые клиницисты рекомендуют значительно более длительный срок (около 6 месяцев) для достижения клинического эффекта.

Помимо агранулоцитоза, судорожных припадков и ортостатической гипотензии, прием клозапина может сопровождаться развитием и других побочных эффектов, таких как седация, слюнотечение, тахикардия (иногда стойкая), запоры, преходящая гипертермия и увеличение веса, которое может быть значительным (20-30% от исходной массы тела). Иногда отмечается эозинофилия без серьезных клинических последствий.

У некоторых больных при переходе с клозапина на другой антипсихотический препарат, например рисперидон, может отмечаться выраженное психомоторное возбуждение и даже усиление психотических симптомов. Механизм этого явления неизвестен, но наиболее вероятным объяснением служит развитие синдрома отмены. Поэтому при переходе на другой нейролептик рекомендуется постепенное снижение дозы клозапина.

Концентрация клозапина в плазме крови может возрастать при одновременном приеме препаратов, ингибирующих систему цитохрома P450, таких как циметидин и СИОЗС.

Рисперидон

Рисперидон сочетает в себе высокий аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам с высоким аффинитетом к 5-HT_{2A} рецепторам. Высокий аффинитет к D₂-рецепторам делает рисперидон похожим на галоперидол, в то время как высокий аффинитет в

отношении 5HT_{2A}-рецепторов делает его похожим на клозапин. Рисперидон также обладает высоким сродством к α_1 - и α_2 -адренергическим рецепторам и низким сродством к мускариновым холинергическим рецепторам, что позволяет избежать антихолинергических побочных эффектов. Согласно проведенным исследованиям, а также раннему клиническому опыту применения, рисперидон столь же эффективен, как и галоперидол, а в некоторых случаях может быть и более эффективным. Рисперидон лучше переносится при использовании в малых дозах. При назначении в высоких терапевтических дозировках он способен вызывать ЭПС. По-видимому, как и для клозапина, эффективность рисперидона не слишком сильно возрастает с увеличением дозы. В целом, учитывая эффективность и переносимость, рисперидон обоснованно используется как препарат первого выбора.

Со времени введения рисперидона в клиническую практику средние дозировки снизились, а увеличение дозы стало проводиться медленнее. Лечение можно начинать с 1 мг 1-2 раза в сутки (пожилым и больным с нарушениями функций печени назначается 0,5 мг 2 раза в сутки). При хорошей переносимости дозировку на второй день можно увеличивать до 2 мг 2 раза в сутки, а на третий день — до 3 мг 2 раза в сутки. Однако в последнее время применяется более медленное увеличение дозы до 4-6 мг/сутки. Средняя дозировка, назначаемая в США при лечении шизофрении, составляет немногим более 4 мг/сут. У пожилых, а также у больных, у которых при начале терапии отмечалась ортостатическая гипотензия, дозу повышают медленнее. У пожилых больных шизофренией клинический эффект развивается в диапазоне доз 0,5-2 мг/сутки. Оптимальное антипсихотическое действие у большинства больных отмечается при приеме 6 мг или меньше в сутки (в несколько приемов). Если клинический эффект недостаточен, можно увеличивать дозу. Однако дозы выше 8 мг/сут не повышают эффективность, в то время как ЭПС становятся выраженнее. Риск развития ЭПС является дозозависимым. При дозе 10 мг в сутки и выше вероятность развития ЭПС сходна с риском развития ЭПС при приеме галоперидола.

Кроме ортостатической гипотензии (и рефлекторной тахикардии), прием рисперидона может сопровождаться седацией, бессонницей и нарушением концентрации внимания. Также сообщается о случаях развития головокружения, галактореи, сексуальных дисфункций и увеличения веса. Подобно другим антагонистам D₂-рецепторов, рисперидон может вызывать позднюю дискинезию. При приеме рисперидона отмечались случаи злокачественного нейролептического синдрома, хотя риск развития подобных состояний несомненно меньше, чем при использовании классических нейролептиков. Повышение уровня пролактина, приводящее к галакторее и нарушениям менструального цикла у женщин, объясняется, вероятно, комбинацией антагонизма к D₂-рецепторам и высокого сродства к 5HT_{2A}-рецепторам. Отдаленные результаты повышенного уровня пролактина, если таковые имеются, особенно при отсутствии побочных явлений или нарушений менструального цикла, неясны.

Оланзапин

Оланзапин (2-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10Н-тиено-[2,3-b][1,5]-бензодиазепин) представляет собой тиенобензодиазепиновое соединение, родственное клозапину. Подобно клозапину, он взаимодействует с различными подтипами рецепторов, в том числе с D₁ и D₂ дофаминовыми рецепторами, серотониновыми рецепторами (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), H₁ гистаминовыми рецепторами и мускариновыми холинергическими рецепторами (табл. 2.2). В клинических исследованиях оланзапин был, как минимум, столь же эффективен, как галоперидол, и показал лучшую переносимость. Некоторые данные указывают на то, что он может быть эффективнее галоперидола при лечении негативных симптомов шизофрении, но для получения достоверных доказательств этого требуются дополнительные исследования.¹⁸

При лечении шизофрении оланзапин обычно назначается однократно в дозе 10 мг, хотя у некоторых пациентов, особенно чувствительных к седативному эффекту, лучше начинать с 5 мг. Рекомендуемая максимальная доза составляет 20 мг/сутки, но

¹⁸ В литературе уже имеется достаточное число рандомизированных исследований, показывающих преимущество оланзапина над галоперидолом в редукции негативной симптоматики. Обзор этих работ приводился нами ранее (С.Н. Мосолов. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. — М, 2001. — 237 с.) — *Прим. ред.*

и более высокие дозировки переносятся хорошо. Средний диапазон терапевтических доз составляет 10-20 мг в сутки. Препарат достигает пика концентрации в плазме крови через 5-8 часов. Период полувыведения составляет около 35 часов. Другие препараты не влияют на уровень оланзапина в плазме крови. Оланзапин не влияет на длительность интервала QT, так что необходимости в предварительном снятии ЭКГ нет. Наиболее частые побочные эффекты — умеренная седация и увеличение веса тела. В клинических исследованиях увеличение веса отмечалось примерно у 40% пациентов.¹⁹ В отдельных случаях наблюдалось значительное увеличение веса в сочетании с впервые выявленным диабетом. ЭПС при приеме оланзапина в дозе 20 мг в сутки по частоте не превосходили таковые при применении плацебо.

Кветиапин

Кветиапин (Сероквель) представляет собой дибензотиазепиновое соединение с относительно низким аффинитетом к 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторам, умеренным или высоким аффинитетом к α_1 -, α_2 - и H₁-рецепторам и более низкой активностью в отношении D₁, D₂, D₃, D₄ и D₅-дофаминовых рецепторов. Хотя препарат превосходит плацебо по эффективности в диапазоне доз от 150 до 800 мг, начальной дозировкой при шизофрении является 300 мг/сутки. Терапевтические дозы варьируются от 300 до 600 мг. Кветиапин обладает благоприятным спектром побочных явлений, особенно в отношении ЭПС (не отличается от плацебо во всем диапазоне доз). Начальная седация является основной причиной того, что терапия начинается с низких доз с последующим повышением. Могут развиваться увеличение веса и ортостатическая гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бессонница, головная боль и сухость во рту. Кветиапин не вызывает повышения уровня пролактина. Вследствие короткого периода полураспада кветиапин рекомендуется принимать 2 или 3 раза в сутки. Например, лечение начинается с дозы 25 мг утром и на ночь, а затем доза увеличивается по мере исчезновения седации. На практике более высокие дозы, как правило, принимаются на ночь. Увеличение веса не представляет собой большой проблемы. В токсикологических исследованиях на собаках обнаружено появление катаракты, но значение данного наблюдения для применения кветиапина у людей неясно. Хотя в США в инструкции по применению препарата рекомендуется проводить исходное и последующие обследования с помощью щелевой лампы, данных о связи кветиапина с развитием катаракты у людей не существует.

Зипразидон

Зипразидон (Зелдокс) является 3-бензисотиазолил-пиперазиновым производным с высоким аффинитетом в отношении 5-HT_{2A} и умеренным — в отношении D₂-рецепторов. Кроме того, препарат блокирует 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} и 5-HT_{1C}-рецепторы. Подобно другим атипичным антипсихотикам, зипразидон является умеренным блокатором α_1 - и H₁-гистаминовых рецепторов. Регистрация данного препарата вначале была задержана FDA на основании данных относительно его способности вызывать удлинение интервала QT.²⁰ Хотя ко времени написания данной работы опыт клинического применения зипразидона был невелик, имеющиеся данные клинических исследований указывают на то, что зипразидон является эффективным препаратом,

¹⁹ Описано большое число отдельных наблюдений (около 100) развития инсулинонезависимого диабета (ИНД) при применении атипичных антипсихотиков (преимущественно клозапина и оланзапина), в том числе таких, когда гипергликемия исчезала после прекращения приема препарата. В больших ретроспективных исследованиях получены противоречивые результаты, в том числе в отношении прямой связи развития ИНД с повышением веса тела, у многих больных обнаружены предрасположенность к развитию диабета или латентный диабет еще до лечения антипсихотиками; независимых контролируемых проспективных исследований не проводилось. С учетом того, что риск развития ИНД в популяции больных шизофренией более чем в 2-4 раза выше по сравнению со здоровыми, однозначно утверждать о наличии каузальной связи между впервые выявленным диабетом и применением атипичных антипсихотиков не представляется возможным. В том числе, нет данных, объясняющих появление метаболического синдрома исключительно психофармакологической терапией. В связи с вышеизложенным, может быть рекомендовано проведение теста на толерантность к глюкозе всем больным шизофренией до начала лечения и в процессе терапии атипичными антипсихотиками. — *Прим. ред.*

²⁰ Хотя в последующем эти данные не подтвердились, в некоторых случаях препарат способен вызывать небольшое или умеренное удлинение интервала QT на ЭКГ. Поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с брадикардией и электролитным дисбалансом, а также сочетать с препаратами, приводящими к удлинению интервала QT. Если интервал QT на ЭКГ превышает 500 мсек, применение зипразидона следует отменить. — *Прим. ред.*

не превосходящим, однако, другие атипичные антипсихотики. Вследствие того что zipразидон, по-видимому, редко вызывает увеличение веса и повышение уровня пролактина в плазме крови, ожидается, что он окажется полезным дополнением в арсенале антипсихотических средств. Наиболее частым побочным эффектом является седация, однако она развивается менее чем у 20% пациентов. Известно, что zipразидон имеет короткий период полувыведения (4-5 часов) и что уровень препарата в плазме возрастает при его приеме с пищей. Поэтому препарат целесообразно назначать дважды в день во время приема пищи. Хотя точные рекомендации по дозировке еще не разработаны, эффективные дозы колеблются, по-видимому, в диапазоне от 40 до 80 мг. Действие более высоких доз изучается.²¹ ЭПС редко возникают при дозе 40 мг/сут, однако при дозировке 80 мг/сут они отмечаются у 9% пациентов, а в 15% случаев отмечается акатизия. Ожидается появление короткодействующих инъекционных форм zipразидона для ургентного применения.

Применение антипсихотических препаратов во время беременности и лактации.

Антипсихотические препараты, как правило, способны проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и попадать в плод и в амниотическую жидкость. Наиболее тщательно изучено применение при беременности хлорпромазина, хотя также исследовалась и тератогенность других препаратов. Четких признаков тератогенности выявлено не было. Однако, учитывая относительный недостаток данных, применения антипсихотических препаратов при беременности, особенно в первом триместре, лучше избегать. Тем не менее существует множество ситуаций, при которых отсутствие лечения матери создает больший риск для плода, чем любой из нейролептиков. В этом случае требуется тщательная клиническая оценка состояния. В некоторых сообщениях и обзорах указывается на то, что беременная женщина и плод хорошо переносят лечение традиционными нейролептиками, клозапином и атипичными антипсихотиками.

Собрано много данных о проблемах, возникающих при назначении нейролептиков на поздних сроках беременности. Хлорпромазин увеличивает риск развития желтухи новорожденных. Кроме того, существуют сообщения о том, что у матерей, лечившихся антипсихотическими препаратами, рождаются дети с признаками ЭПС. Период полувыведения антипсихотиков у плода составляет как минимум 7-10 дней. Чтобы избежать появления у новорожденного ЭПС, рекомендуется отменить нейролептики у матери за 2 недели до предполагаемой даты родов. Если отмена препарата несет серьезный риск возобновления психоза у матери, врачу следует более тщательно взвесить все за и против продолжения нейролептической терапии.

Антипсихотики выделяются с грудным молоком, хотя, вероятно, в очень низких дозах. Поэтому младенец, находящийся на грудном вскармливании, имеет некоторый риск развития ЭПС. Поскольку влияние антипсихотических препаратов на развитие ребенка неизвестно, матери, нуждающиеся в антипсихотической терапии, должны тщательно рассмотреть альтернативу грудному вскармливанию.

Применение у пожилых.

У пожилых пациентов замедлен печеночный метаболизм антипсихотических препаратов (фармакокинетические эффекты), а также увеличена чувствительность рецепторов мозга (фармакодинамические эффекты). Поэтому необходимо использовать более низкие дозировки и выдерживать более длительный период перед увеличением дозы. При применении типичных нейролептиков следует помнить о том, что высокопотентные препараты с меньшей вероятностью, чем низкопотентные, вызывают такие антихолинергические симптомы, как запоры, задержка мочи, тахикардия, седация, спутанность сознания или ортостатическая гипотензия. К сожалению, при приеме мощных нейролептиков у пожилых лиц

²¹ В настоящее время интервал терапевтических доз составляет 80—160 мг/сут. Доза распределяется на 2 приема в день. — *Прим. ред.*

повышается вероятность развития лекарственного паркинсонизма, а также увеличивается риск развития поздней дискинезии. Клозапин у пожилых пациентов чаще вызывает развитие агранулоцитоза. В связи с этим необходимо назначать более низкие дозы препаратов. У пожилых больных адекватными часто являются дозировки, эквивалентные 0,5-2 мг галоперидола в сутки. Препаратами первого выбора являются, конечно, атипичные антипсихотики, исключая пациентов, длительно получающих терапию типичными нейролептиками (при хорошей переносимости), и пациентов, попытка лечения которых атипичными антипсихотиками оказалась неудачной.

Побочные эффекты и токсичность.

Неврологические побочные эффекты.

Острая дистония

Клинические проявления. Острая дистония наиболее часто встречается в течение первой недели лечения типичными нейролептиками. Продолжающееся применение по неотложным показаниям парентеральных форм мощных типичных нейролептиков диктует необходимость хорошо распознавать и лечить острую дистонию. Риск ее возникновения выше у больных моложе 40 лет, мужского пола, а также у пациентов, получающих высокопотентные типичные нейролептики (галоперидол, флуфеназин). У больных развивается острая мышечная ригидность и спазмы, обычно в мышцах шеи, языка, лица и спины. Иногда пациент отмечает подострое (в течение 4-6 часов) появление «утолщения» языка или затруднения при глотании. Могут также наблюдаться опистотонус и окулогирные кризы. Острая дистония создает выраженный дискомфорт и пугает пациентов. Иногда развиваются тяжелые осложнения: мышечные спазмы бывают настолько выраженными, что могут вызывать вывихи суставов. Наиболее опасным осложнением является дистония мышц гортани, которая может создавать препятствия току воздуха.

Лечение. Быстрое облегчение обычно приносят антихолинергические препараты (см. табл. 2.6), такие как бензтропин²² (2 мг в/м или в/в) или дифенилгидрамин (димедрол) (50 мг в/м или в/в). Бензтропин может быть более предпочтителен вследствие того, что у него отсутствуют антигистаминовые эффекты. Если в течение 20 минут эффекта не отмечается, показана повторная инъекция. Если дистония не купируется после двух инъекций, можно попытаться применить бензодиазепин (например, лоразепам в дозе 1 мг в/м или в/в). В случае дистонии гортани с затруднением дыхания повторные дозировки следует проводить с укороченными интервалами до купирования дистонии. Пациент должен получить 4 мг бензтропина внутривенно в течение 10 минут, а затем, при необходимости, 1-2 мг лоразепама внутривенно медленно.

При рецидиве дистонии на фоне продолжающейся антипсихотической терапии рекомендуется вводить фиксированную дозу антихолинергического препарата (например, 2 мг бензтропина 2 раза в сутки) в течение 2 недель (табл. 2.6). Существуют данные о том, что профилактическое применение бензтропина в дозе 2 мг 2 раза в сутки, начатое одновременно с антипсихотической терапией, значительно снижает риск развития дистонии. При приеме низкопотентных препаратов дистония возникает существенно реже, чем при приеме высокопотентных.

Таблица 2.6. Наиболее часто используемые антипаркинсонические препараты**

Препараты	Диапазон используемых дозировок
<i>Антихолинергические препараты</i>	
Бензтропин (Когентин)*	1-2 мг 2 раза в сутки
Бипериден (Акинетон)	1-3 мг 2 раза в сутки

²² Бензтропин в России не зарегистрирован и может быть заменен тригексифенидилом (циклодол) или бипериденом (акинетон). При острых дистониях (экситомоторном кризе) особенно эффективно парентеральное введение акинетона. — *Прим. ред.*

Тригексифенидил (Артан, Тремил, Паркопан, Циклодол)	1-3 мг 3 раза в сутки
<i>Антихолинергические антигистаминные</i>	
Дифенилгидрамин (Бенадрил, Димедрол)	25 мг 2-4 раза в сутки, 50 мг 2 раза в сутки
<i>Стимуляторы высвобождения дофамина</i>	
Амантадин (Симметрел)	100 мг 2-3 раза в сутки

* — Препарат в России не зарегистрирован. — *Прим. ред.*

** — В Европе и отечественной психиатрии распространен также термин корректоры нейролептической терапии. — *Прим. ред.*

Паркинсонизм, вызванный применением антипсихотических препаратов

Клинические проявления. Симптоматика лекарственного паркинсонизма включает в себя брадикинезию, ригидность, симптом зубчатого колеса, тремор, маскообразное лицо, сгорбленную позу, семенящую походку и слюнотечение. Если эти симптомы достигают выраженной степени, может развиваться акинезия, неотличимая от кататонии. Данный синдром появляется, как правило, после нескольких недель терапии и наиболее часто встречается у пожилых, а также у пациентов, принимающих высокопотентные нейролептики. Лекарственный паркинсонизм редко встречается в ходе терапии атипичными антипсихотиками, за исключением рисперидона в дозах 8 мг и выше, и практически не встречается при приеме клозапина, оланзапина и кветиапина.

Если лекарственный паркинсонизм развивается у больного в ремиссии, целесообразен перевод с типичного на атипичный антипсихотик. При переводе на атипичный антипсихотик необходимо убедиться в том, что, помимо исчезновения симптомов паркинсонизма, новый препарат сопоставим с предыдущим по эффективности.

Лечение. Если доза антипсихотического препарата не менялась, то следует назначить фиксированную дозировку корректора и уменьшить дозу нейролептика до минимально эффективной. У пожилых больных должны использоваться более низкие дозы антипаркинсонических средств (например, 1 мг бензтропина 2 раза в сутки). В некоторых случаях может помочь переход на низкопотентные нейролептики (особенно тиоридазин), но предпочтителен перевод пациента на атипичные антипсихотики. Учитывая, что длительное использование антихолинергических средств увеличивает риск поздней дискинезии, в ходе поддерживающей терапии следует периодически делать попытки их отменить.

Акатизия

Клинические проявления. Акатизия субъективно переживается как интенсивное неприятное ощущение неусидчивости, необходимости двигаться, особенно выраженное в нижних конечностях. Пациент часто выглядит беспокойным, испытывая симптомы тревоги или возбуждения. Акатизию следует дифференцировать с тревогой, связанной с психотическим расстройством. При усилении неусидчивости в течение терапии типичными нейролептиками всегда следует помнить о возможности развития акатизии. Недавние исследования убеждают в том, что акатизия при применении типичных нейролептиков встречается чаще, чем это считалось ранее. Акатизия представляет собой главную причину несоблюдения больными режима лекарственной терапии и отказа от терапии. Постоянный дискомфорт может усиливать у пациента чувство безнадежности и является одной из причин появления суицидальных мыслей. Как и паркинсонизм, акатизия маловероятна при приеме рисперидона в малых дозах, редко встречается на фоне терапии оланзапином и кветиапином и практически отсутствует при приеме клозапина.

Лечение. Типичные нейролептики всегда следует назначать в минимально эффективной дозе. Низкопотентные типичные нейролептики, особенно тиоридазин, имеют значительно меньший риск развития акатизии, чем высокопотентные препараты. Свою эффективность при лечении акатизии доказали многие препараты, включая β-адреноблокаторы (как средство первого выбора), антихолинергические средства и бензодиазепины. Существуют отдельные сообщения о применении

клонидина при акатизии, но следует помнить, что клонидин вызывает артериальную гипотензию.

При лечении акатизии могут возникать различные ситуации, требующие дифференцированного подхода. Мы рекомендуем следующее:

А. Если больной лечится высокопотентным типичным нейролептиком и у него отсутствуют другие ЭПС.

1. Препарат 1-го выбора: β -адреноблокатор, например пропранолол в дозе 10-30 мг 3 раза в сутки (также можно использовать надолол) (см. главу 6).

2. Препарат 2-го выбора: антихолинергические средства, такие как бензтропин в дозе 2 мг 2 раза в сутки.

3. Препарат 3-го выбора: бензодиазепин, например лоразепам в дозе 1 мг 3 раза в сутки или клоназепам в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки.

В. Если больной принимает низкопотентные типичные нейролептики (например, тиоридазин) или антипсихотический препарат в комбинации с трициклическим антидепрессантом и у него отсутствуют другие ЭПС.

1. Препарат 1-го выбора: пропранолол — 10-30 мг 3 раза в сутки.

2. Препарат 2-го выбора: лоразепам — 1 мг 3 раза в сутки или клоназепам — 0,5 мг 2 раза в сутки.

3. Препарат 3-го выбора: бензтропин — 1 мг 2 раза в сутки (возможно усиление антихолинергической токсичности).

С. Если у больного, принимающего антипсихотические средства, обнаруживаются другие ЭПС (дистония или паркинсонизм).

1. Препарат 1-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки.

2. Препарат 2-го выбора: бензтропин в комбинации с пропранололом в дозе 10-30 мг 3 раза в сутки.

3. Препарат 3-го выбора: бензтропин с лоразепамом в дозе 1 мг 3 раза в сутки или клоназепамом в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки.

Д. Если у больного присутствуют другие ЭПС; при этом акатизия не реагирует на монотерапию антихолинергическими средствами.

1. Препараты 1-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки с пропранололом — 10-30 мг 3 раза в сутки.

2. Препараты 2-го выбора: бензтропин — 2 мг 2 раза в сутки с лоразепамом — 1 мг 3 раза в сутки или клоназепамом — 0,5 мг 2 раза в сутки.

Е. Если у больного присутствуют ЭПС или акатизия, врач должен рассмотреть возможность перевода пациента на атипичный антипсихотик, учитывая, что новый препарат не всегда оказывается столь же эффективным, как предшествующий.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Клинические проявления. ЗНС представляет собой крайне тяжелую идиосинкразическую реакцию на прием нейролептических препаратов. Основные симптомы ЗНС включают: ригидность, лихорадку, вегетативные нарушения и делириозные проявления. Симптоматика развивается, как правило, в течение нескольких часов или дней, причем появление ригидности обычно предшествует подъему температуры и вегетативным нарушениям. Температура тела может подниматься до 41 °С и выше. Типична разлитая мышечная скованность по типу «свинцовой трубы», которая в некоторых случаях вызывает мионекроз. Развитие дегидратации, приводящей к миоглобинурии, может вызвать почечную недостаточность. Вегетативные нарушения включают нестабильность артериального давления (часто как гипер-, так и гипотензию), тахикардию, диарею и бледность кожи и слизистых. Могут отмечаться нарушения сердечного ритма. Помимо ригидности, мышечные расстройства проявляются в виде акинезии, тремора (выраженность которого может колебаться) и непроизвольных телодвижений. Как правило, у пациентов отмечается спутанность сознания и мутизм. Психомоторные нарушения наблюдаются в диапазоне от ажитации до ступора. Могут развиваться также судорожные припадки и кома.

Злокачественный нейролептический синдром — это клинический диагноз с относительно широким диапазоном степеней тяжести. Вследствие того что критерии

тяжести неясны, сложно установить степень поражения, особенно в легких случаях. Хотя не существует специфических лабораторных маркеров, обычно повышен уровень креатинфосфокиназы (КФК). Также отмечается нарушение функциональных печеночных проб, включая повышение трансаминаз и лактатдегидрогеназы. Может наблюдаться лейкоцитоз.

Факторы риска развития ЗНС включают в себя дегидратацию, недостаточное питание, внешнее тепловое воздействие, и, возможно, интеркуррентные соматические заболевания. ЗНС могут вызывать все типичные нейролептики, но большие дозы высокопотентных нейролептиков увеличивают риск. Хотя ЗНС крайне редко развивается на фоне приема атипичных антипсихотиков, описан ряд случаев развития синдрома при приеме рисперидона, что, вероятно, отражает сильное дофамин-блокирующее действие препарата и использование чрезмерных дозировок.

При терапии тяжелых психозов часто возникает вопрос: «Может ли пациент после перенесенного ЗНС снова получать типичные нейролептики?». Не у всех больных, перенесших ЗНС, синдром развивается повторно, даже при использовании препарата, его вызвавшего. Тем не менее накапливающиеся в литературе данные указывают на то, что рецидив развивается у значительной части пациентов, однажды перенесших ЗНС. Учитывая тяжелое течение и возможность летального исхода, целесообразно воздерживаться от назначения типичных нейролептиков пациентам, перенесшим ЗНС, если только не имеется абсолютных показаний для продолжения такого лечения и не существует альтернативы. Мы считаем, что всем пациентам с высоким риском развития рецидива ЗНС следует назначать атипичные антипсихотики. Если по каким-то причинам это невозможно, то в качестве альтернативы можно использовать минимальные дозы низкопотентных препаратов, таких как тиоридазин. В идеале не следует возобновлять антипсихотическую терапию в течение как минимум 4 недель после полного исчезновения симптомов ЗНС. Следует подробно обсудить все преимущества и недостатки подобного решения с пациентом и его родственниками.

Лечение. Необходим тщательный уход за больным, включающий поддержание водно-солевого баланса, применение охлаждающих обертываний при высокой температуре, переворачивание пациента для профилактики пролежней, контроль сердечной деятельности, а также контроль выделения мочи и почечной функции. При развитии почечной недостаточности необходим гемодиализ. Однако не следует ожидать, что гемодиализ поможет вывести из организма нейролептики, так как они прочно связываются с белками плазмы и периферическими тканями. Дантролен, миорелаксант прямого действия, может быстро уменьшить мышечную ригидность, вторичную гипертермию и тахикардию. Дозировки дантролена четко не установлены, но рекомендуемые дозы обычно колеблются в диапазоне от 0,8 до 10,0 мг/кг в сутки. В целом эффективными представляются дозы 1-3 мг/кг в сутки перорально или внутривенно, разделенные на 4 приема. Дозировки свыше 10 мг/кг в сутки обладают гепатотоксичностью. Считается, что агонист дофамина бромокриптин также способен уменьшать некоторые симптомы ЗНС за счет центрального действия. Существуют противоречивые мнения по вопросу о том, способен ли бромокриптин ускорять выздоровление. Эффект препарата развивается обычно через несколько дней терапии. Лечение бромокриптином начинают, как правило, с пероральной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки, а затем по мере переносимости дозировку увеличивают до 5-10 мг 3 раза в сутки перорально. Дантролен и бромокриптин можно назначать вместе. Длительность терапии каждым из этих препаратов четко не установлена, но целесообразно продолжать терапию в течение недели после исчезновения симптомов ЗНС. В случаях тотальной ригидности мышц с угрожающей жизни гипертермией спасти пациента могут наркоз и общая миорелаксация.

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия (ПД) представляет собой синдром длительно сохраняющихся или постоянных аномальных непроизвольных движений. Наиболее часто поздняя дискинезия вызывается длительным приемом типичных нейролептиков (около 20% больных). Клинически поздняя дискинезия проявляется в виде непроизвольных движений языка, мышц лица и шеи, верхних и нижних конечностей, мышц тела или, иногда, мышечных групп, способствующих актам дыхания и глотания. Вначале обычно появляются движения щечно-язычных и жевательных мышц в виде «толкания» языка (часто доступное наблюдению как выталкивание языка через щеки или губы), высовывания языка, чмоканья губами, сжатия губ, жевательных движений

и надувания щек. На начальных этапах ПД могут отмечаться чрезмерные бесцельные движения лицевых мышц, включая гримасничанье, моргание и быстрые, подобные тик, движения лицевых или периорбитальных мышц. Хотя эти движения иногда бывает тяжело отличить от стереотипных поз, возникающих спонтанно у хронически больных психозами, симптомы ПД в целом кажутся менее произвольными и носят больше хореоатетодный характер.

ПД редко появляется у пациентов, принимающих нейролептики меньше 3-6 месяцев. Существует лишь один твердо установленный фактор риска развития ПД — это применение типичных нейролептиков у лиц старше 50 лет. Некоторые данные указывают на то, что у женщин, по сравнению с мужчинами, риск ПД выше. Имеются противоречивые данные о том, что у пациентов с аффективными расстройствами риск развития ПД выше. Прерывистый режим приема нейролептиков (особенно у больных с аффективными расстройствами) также повышает риск развития ПД. Нет достоверных сведений, что тот или иной из типичных нейролептиков чаще или реже других вызывает ПД. Нет также четкой корреляции между развитием паркинсонизма в ходе лечения нейролептиками и риском ПД. Имеются данные, что хроническое использование антихолинэргических средств может увеличивать риск ПД. Поэтому их использование, по возможности, нужно сводить к минимуму.

С появлением атипичных нейролептиков, принимая решение о продолжении лечения пациентов, получающих *типичные нейролептики* и имеющих риск развития ПД, врач должен учитывать множество факторов. Выбор может зависеть от клинической ситуации. Встречаются пациенты, у которых отмечается очень хороший эффект нейролептиков без развития поздней дискинезии; пациенты с хорошим эффектом и минимально выраженной ПД; пациенты с хорошим эффектом и умеренной или тяжелой ПД; пациенты с недостаточным эффектом и минимально выраженной ПД и, наконец, пациенты с плохим эффектом и тяжелой ПД. Исключая группу пациентов с хорошим антипсихотическим эффектом и отсутствием ПД, все остальные варианты требуют рассмотрения вопроса о переводе больного на терапию атипичными антипсихотиками. Первый курс терапии всем пациентам, особенно имеющим высокий риск развития ПД (пожилые больные и другие группы риска) или с наличием ПД в анамнезе, следует проводить атипичными антипсихотиками. Мы считаем, что необходимо переводить с типичных на атипичные антипсихотики даже тех больных, у которых отмечается хороший антипсихотический эффект при *отсутствии ПД*. Конечно, перед изменением терапии у пациентов, имеющих риск причинения вреда себе или окружающим, всегда следует проводить тщательную клиническую оценку состояния.

ПД часто возникает в то время, когда пациент еще принимает антипсихотик. Однако антипсихотические препараты могут маскировать симптомы ПД и аномальные произвольные движения становятся очевидными лишь после отмены или снижения дозы препарата. Когда спустя несколько дней или недель подобные симптомы исчезают, они расцениваются как дискинезия отмены. Если они приобретают стойкий характер, то определяются как ПД. Хотя не существует надежных данных, подтверждающих, что дискинезия отмены предвещает появление ПД при продолжении терапии нейролептиками, при ее появлении целесообразно прекратить лечение традиционными нейролептиками и назначить атипичные антипсихотики.

В литературе существуют противоречивые данные относительно прогноза течения ПД у больных, продолжающих принимать типичные нейролептики. В некоторых исследованиях было обнаружено прогрессирование ПД; другие наблюдали, что, развившись, симптомы ПД могут достигать фазы плато или в некоторых случаях уменьшаться.

Поздняя дистония, синдром отставленной рефрактерной дистонии, редко отмечается у больных шизофренией, длительно получающих типичные нейролептики. Его клинические проявления могут перекрывать картину ПД. Его истинная природа и факторы риска изучены плохо.

Профилактика. Надежного лечения ПД не существует. Поэтому наиболее оптимальным подходом является предотвращение ее развития путем ограничения использования типичных нейролептиков лишь теми ситуациями, когда они действительно показаны. В частности, пациенты с аффективными нарушениями, тревожными или личностными расстройствами не должны принимать типичные нейролептики в течение длительного периода времени, если не имеется абсолютных

доказательств того, что клиническая польза перевешивает потенциальный риск развития ПД. В связи с высоким риском развития ПД целесообразно также избегать длительного применения типичных нейролептиков при лечении больных с задержкой умственного развития, органическими синдромами, а также у пожилых лиц.

Перед началом антипсихотической терапии врач всегда должен тщательно обследовать больного. Лучше всего использовать стандартизированную шкалу аномальных движений, такую как Шкала аномальных непроизвольных движений (AIMS), изданную Национальным институтом психического здоровья. Данное обследование необходимо повторять не реже чем раз в 6 месяцев, по ходу антипсихотической терапии. Если лечение нейролептиками должно продолжаться год, то врачу следует попытаться снизить дозу или отменить препарат и проводить оценку после снижения дозы или во время паузы в приеме препарата. Если обнаружены данные в пользу развития ПД, врач должен обсудить осложнения с пациентом и его семьей, чтобы получить информированное согласие в отношении продолжения антипсихотической терапии или перехода на атипичный антипсихотик.

Дифференциальный диагноз. Существует множество первичных неврологических расстройств, сходных с ПД (табл. 2.7).

Таблица 2.7 Дифференциальная диагностика поздней дискинезии

Неврологические расстройства

Болезнь Вильсона (Wilson)

Болезнь Гентингтона (Huntington)

Новообразования мозга

Синдром Фара (Fahr)

Идиопатические дистонии (включая блефароспазм, мандибулярную дистонию, лицевые тики)

Синдром Мейжа (Meige) (спонтанные оральные дискинезии)

Торсионная дистония (семейное расстройство без психических симптомов)

Постгипоксические или постэнцефалитические экстрапирамидные симптомы

Лекарственные средства и токсины

Антидепрессанты

Литий

Антихолинергические средства

Фенитоин

L-допа и агонисты дофамина

Амфетамины и родственные им стимуляторы

Магний и другие тяжелые металлы

Лечение. Хотя существует множество терапевтических стратегий, включающих применение лития, лецитина, физостигмина или бензодиазепинов, эффективного лечения ПД не существует. Ранее указывалось на то, что профилактика витамином Е может предотвратить развитие или ухудшение поздней дискинезии, но последующие исследования были менее обнадеживающими.

Кардиотоксичность.

Пимозид и низкопотентные нейролептики — тиоридазин и мезоридазин могут замедлять сердечную проводимость. Они являются мягкими антиаритмиками, но могут и создавать проблемы, включающие сердечную блокаду и удлинение интервала QT с риском развития трепетания-мерцания желудочков. Хотя токсичность этих препаратов, вероятнее всего, проявляется при передозировке, она может возникать и при терапевтических дозах. Поэтому пациенты с установленным диагнозом сердечной патологии должны получать высокопотентные типичные нейролептики или атипичные антипсихотики. Сертиндол, перспективный атипичный антипсихотик, в конечном счете не был зарегистрирован на рынке вследствие мнения о том, что он способен вызывать удлинение интервала QT. Рисперидон также в некоторых случаях может вызывать удлинение интервала QT. Имелась некоторая неопределенность об удлинении интервала QT при использовании zipразидона. В дополнительных

исследованиях не было зарегистрировано значимых отклонений ЭКГ. У больных с подъемом QT в ходе терапии этими препаратами следует проводить ЭКГ-мониторинг.

Известно, что клозапин способен вызывать тахикардию, не связанную с ортостатической гипотензией. У пациентов, принимающих низкопотентные нейролептики, на ЭКГ может отмечаться удлинение интервалов QT и PR, депрессия сегмента ST и учащение сердечного ритма, имеющее незначительные клинические последствия, исключая больных с исходной сердечной патологией или предшествующей сердечной блокадой. Удлинение интервала QT в этих случаях диктует необходимость замены терапии на высокопотентный (например, галоперидол) нейролептик или атипичный антипсихотик.

Ортостатическая гипотензия.

Ортостатическая гипотензия наиболее часто развивается при использовании типичных низкопотентных нейролептиков, таких как хлорпромазин и тиоридазин, а также при приеме клозапина. Однако высокопотентный атипичный антипсихотик рисперидон, как и другие атипичные препараты, также вызывает ортостатическую гипотензию, которая развивается вследствие блокады α -адренергических рецепторов и может приводить к рефлекторной тахикардии. Ортостатическая гипотензия бывает разной степени тяжести, вплоть до развития синкопальных состояний. Проявления гипотензии практически всегда уменьшаются в положении лежа на спине. Поэтому пациента следует предупредить о необходимости медленно подниматься из положения лежа.

Увеличение веса.

Увеличение веса могут вызывать как типичные, так и атипичные антипсихотики. Из всех антипсихотических средств подобным побочным эффектом не обладает только молиндон.²³ Среди атипичных антипсихотиков наиболее выраженное увеличение веса вызывают клозапин и близкий к нему по химической структуре оланзапин. Кветиапин и рисперидон также могут приводить к увеличению веса тела. Считается, что у zipразидона данный побочный эффект выражен минимально. Учитывая необходимость длительного применения антипсихотиков, увеличение веса является не просто косметическим дефектом. Во-первых, появление избыточного веса может ухудшить соблюдение больным режима терапии. Во-вторых, избыточный вес повышает риск развития сердечной патологии, гипертензии и диабета. Случаи появления диабета II типа описаны при приеме оланзапина. Невозможно точно предсказать степень увеличения веса для каждого конкретного больного, принимающего клозапин, оланзапин или другие препараты (в некоторых исследованиях указывается на то, что данный побочный эффект развивается у 40% больных, принимающих клозапин). Во избежание чрезмерной прибавки веса пациента необходимо информировать о подобном риске и рекомендовать ему диету и физические упражнения. Если во время приема препарата отмечается увеличение веса, то показаны изменение терапии и переход на другой антипсихотик с менее выраженным влиянием на массу тела.

Глазные побочные эффекты.

Нечеткое зрение

В результате того, что низкопотентные антипсихотики, такие как хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин и клозапин обладают антихолинергическим эффектом, они могут вызывать циклоплегию (нарушение аккомодации). Пациенты жалуются на нечеткое зрение, особенно выраженное при чтении. Этот симптом вызывают иногда и нейролептики средней мощности (например, перфеназин). Кроме того, нечеткое зрение может развиваться при приеме антихолинергических средств, назначаемых для лечения ЭПС. С данной проблемой часто позволяют справиться очки для чтения.

Глаукома

Любые антихолинергические средства могут провоцировать приступ закрытоугольной глаукомы. Поэтому при наличии глаукомы в анамнезе следует использовать высокопотентные антипсихотики, лишенные холинолитических свойств. Помимо этого, необходимо осуществлять постоянный офтальмологический контроль и

²³ Молиндон (мобан) не зарегистрирован в России. — Прим. ред.

избегать назначения антипаркинсонических средств. Закротоугольная глаукома является неотложным медицинским состоянием. Пациенты с открытоугольной глаукомой могут получать нейролептическую терапию при условии сопутствующего лечения глаукомы у офтальмолога.

Пигментация тканей глаза

Данный побочный эффект можно разделить на две категории. Первая категория представлена пигментацией хрусталика, роговицы, конъюнктивы и сетчатой оболочки глаза (часто сопровождается пигментацией кожи). Этот тип пигментации развивается, главным образом, при использовании низкопотентных нейролептиков и редко нарушает зрение, за исключением крайне тяжелых случаев. Вторая категория представляет собой пигментную ретинопатию, связанную с приемом тиоридазина в дозах свыше 800 мг в сутки, и ведет к необратимым дегенеративным изменениям с нарушением зрения. По этой причине никогда не следует назначать тиоридазин в дозах, превышающих 800 мг в сутки. Если пациенты, принимающие тиоридазин, предъявляют жалобы на нарушение зрения, то им показана консультация офтальмолога.

Кожные побочные эффекты.

Подобно препаратам любых других классов, антипсихотические средства могут вызывать кожные аллергические высыпания, возникающие, как правило, в ходе первых 2 месяцев терапии. Наиболее часто сыпь проявляется в виде макуло-папулезных эритематозных пятен, располагающихся на верхней части туловища, лице, шее и конечностях. Хотя сыпь обычно носит умеренный характер, описаны случаи эксфолиативного дерматита. Прекращение лечения приводит к редукции этих симптомов. Если сохраняется необходимость в дальнейшей антипсихотической терапии, следует выбрать препарат другого химического класса.

Низкопотентные типичные нейролептики могут действовать как фотосенсибилизаторы, приводя к тяжелым солнечным ожогам. Кроме того, существуют немногочисленные сообщения о появлении серо-голубого окрашивания кожи, обычно сопровождающегося изменениями пигментации тканей глаза. Хотя этот эффект косметически нежелателен, он не указывает на предрасположенность к кожной патологии в дальнейшем.

Гипоталамические и гипофизарные побочные эффекты.

Основным эндокринологическим эффектом рисперидона, равно как и типичных нейролептиков, является гиперпролактинемия. Эти антипсихотические препараты, в отличие от клозапина и других атипичных антипсихотиков, блокируют нормальную тоническую дофаминергическую ингибицию пролактина. У женщин это может привести к галакторее (редко встречается у мужчин) и аменорее. У мужчин гиперпролактинемия может вызвать импотенцию. Слабое влияние клозапина на уровень пролактина объясняется его низким аффинитетом к D₂-рецепторам.

Известно, что у некоторых пациентов антипсихотики вызывают развитие **гипертермии и значительное увеличение массы** тела. Механизм, лежащий в основе данных симптомов, понятен плохо, но предполагают, что он опосредуется через гипоталамус. Значительное ожирение, индуцированное приемом нейролептиков, может приводить к отказу больных от приема препарата. Существует несколько сообщений о том, что молиндон реже, чем другие типичные нейролептики, вызывает ожирение. Предполагается, что zipразидон также оказывает минимальное влияние на вес.

Печеночные побочные эффекты.

Нейролептики, особенно хлорпромазин, способны вызывать холестатическую желтуху, возможно, вследствие реакции гиперчувствительности у предрасположенных индивидов. В ходе первых двух месяцев терапии желтуха обычно сопровождается тошнотой, недомоганием, лихорадкой, зудом и болями в животе. Отмечается повышение активности щелочной фосфатазы и уровня билирубина, сопровождающееся минимальным повышением активности трансаминаз. При развитии гепатита требуется отмена препарата, после чего желтуха обычно

исчезает в течение 2-4 недель. Если показано продолжение антипсихотической терапии, следует выбрать препарат другого химического класса.

Гематологические побочные эффекты.

Агранулоцитоз представляет собой гематологический побочный эффект, потенциально опасный для жизни. Наиболее часто он встречается при терапии клозапином и очень редко — при применении алифатических или пиперидиновых производных фенотиазина. Вероятность развития агранулоцитоза при приеме клозапина составляет 1-3%. Как уже упоминалось ранее, **обязательный еженедельный** контроль количества лейкоцитов необходим в течение всего периода лечения клозапином и несколько недель после его отмены. При снижении числа лейкоцитов на 50% или ниже 3000, необходимо немедленно отменить препарат. Вследствие того, что риск развития лейкопении у пациентов, принимающих клозапин, оказался ниже, чем считалось ранее, спустя 6 месяцев терапии контроль можно проводить 1 раз в 2 недели. Пациентов, получающих другие нейролептики, лучше предупредить о необходимости информирования врача в случае возникновения признаков инфекции (например, боль в горле), чем проводить контроль числа лейкоцитов. При развитии симптоматического агранулоцитоза требуется незамедлительная отмена терапии. Если агранулоцитоз у конкретного пациента связан с приемом нейролептика, этот препарат ему навсегда противопоказан.

Передозировка.

Хотя нейролептики имеют много токсических эффектов, ограничивающих их терапевтическое использование, риск смертельного исхода при передозировке невелик. Как правило, наиболее тяжелыми осложнениями передозировки являются кома и гипотония. Оба эти состояния корригируются восполнением объема жидкости. Редко, обычно на фоне приема пимозиды, тиоридазина и мезоридазина, развиваются летальные сердечные аритмии. Эти препараты могут удлинять интервал QT и провоцировать развитие сердечной блокады или трепетание-мерцание желудочков.

Проявления передозировки различаются у высоко- и низкопотентных антипсихотиков. Низкопотентные антипсихотики, такие как хлорпромазин и тиоридазин, как правило, вызывают угнетение ЦНС. При приеме 3-4 г хлорпромазина может развиваться кома. Низкопотентные антипсихотики при передозировке могут снижать судорожный порог; тиоридазин также обладает потенциальными антихолинергическими свойствами. Кроме того, эти препараты обладают α -адреноблолирующим эффектом и, следовательно, их прием может сопровождаться выраженной гипотензией. Как и другие нейролептики, они также способны вызывать гипо- или гипертермию. Нарушения сердечной деятельности возникают нечасто и могут включать удлинение QT и желудочковые тахикардии, особенно при приеме тиоридазина.

Высокопотентные антипсихотики вызывают как угнетение, так и возбуждение ЦНС с развитием ажитации, делирия и тяжелых экстрапирамидных нарушений в виде мышечной ригидности, тремора или кататонических симптомов. Может нарушаться терморегуляция и иногда отмечаются сердечные аритмии.

При тяжелых передозировках основу терапии составляет тщательный уход. Психомоторное возбуждение купируется низкими дозами лоразепама. Гипотензия, не проходящая при восполнении объема жидкости, поддается воздействию сосудосуживающих средств, таких как норадреналин или фенилэфрин (phenylephrine). Применения агонистов β -адренорецепторов следует избегать, так как они могут усилить вазодилатацию. Гипотермию следует купировать медленным согреванием. При гипертермии нужно назначать жаропонижающие средства и при необходимости охлаждающие обертывания. Тяжелые экстрапирамидные нарушения купируются введением дифенилгидрамина в дозе 50 мг в/м или в/в или бензтропина в дозе 2 мг в/м или в/в. Для контроля возможного развития сердечной аритмии необходим мониторинг сердечной деятельности.

Желудочковые тахикардии можно купировать лидокаином. Электростимуляция сердца применяется при лечении тахикардий, угрожающих жизни. Трепетание-мерцание желудочков, которое иногда развивается при передозировке пимозиды,

тиоридазина или мезоридазина, лучше всего поддается лечению изопротеренолом или электростимуляцией.

Если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту (что может быть затруднительно вследствие противорвотного действия нейролептиков) или удалить содержимое желудка через назогастральный зонд. После завершения процедуры для абсорбции оставшегося препарата следует назначить активированный уголь вместе со слабительным средством. Форсированный диурез и диализ для выведения нейролептиков неэффективны.

Литература.

Механизм действия.

Hyman SE, Nestler EJ. *Molecular foundations of psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.

Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:286.

Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:869.

Tamminga CA. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press, 1999.

Шизофрения и шизоаффективное расстройство.

American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (4 suppl).

Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:20.

Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1388.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-refractory schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789.

Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1396.

Harder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825.

Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:544.

Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549.

Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:457.

Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JM, et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:49.

Аффективные расстройства.

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:702.

Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:411.

Другие психические и неврологические расстройства.

Goldberg SC, Schulz C, Schulz PM, et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs. placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:680.

Pfeiffer RF, Kang J, Graber B, et al. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5:239.

Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:722.

Атипичные антипсихотики.

Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162.

Brier AF, Malhotra AK, Su T-P, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156:294.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. The Clozaril Collaborative Study Group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison vs. chlorpromazine/benzotropine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:769.

Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:79.

Small JG, Hirsch SR, Arvantis LA, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549.

Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156:990.

Wirshing DA, Marshall BD, Green MF, et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1374.

Антипсихотики-депо.

Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *Am J Psychiatry* 1999; 156:412.

Побочные эффекты и токсичность.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686.

Arana GW, Goff D, Baldessarini RJ, et al. The effect of anticholinergic prophylaxis on neuroleptic-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1988; 145:993.

Casey DE. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 11):40.

Chouinard G, Annable L, Ross-Choynard A, et al. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(suppl):21.

Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:12.

Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, et al. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:673.

Gardos G, Casey DE, Cole JO, et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:836.

Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146:717.

Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989; 149:1927.

Лекарственные взаимодействия.

Ciraulo D, Shader RI, Greenblatt DJ, et al. *Drug interactions in psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Применение у пожилых.

Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, et al. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:716.

Применение при беременности.

Cohen LS, Altshuler LL. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 21:60.

Romeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15:57.

Sloane D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:486.

Spielvogel A, Wile J. Treatment and outcomes of psychotic patients during pregnancy and childbirth. *Birth* 1992; 19:3.

Viguera AC, Baldessarini RC. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:189.

Глава 3. Антидепрессанты.

Антидепрессанты представляют собой разнородную группу соединений с общими терапевтическими свойствами, наиболее важным из которых является лечение большого депрессивного расстройства.²⁴ Однако большинство из этих препаратов являются эффективными также при лечении панического расстройства и других тревожных расстройств, а некоторые применяются при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и различных других состояний (табл. 3.1).

Таблица 3.1 Показания к применению антидепрессантов

Эффективны при:

- Большой (рекуррентной) депрессии
- Биполярной депрессии
- Профилактике рецидивов большой (рекуррентной) депрессии
- Паническом расстройстве
- Социальной фобии
- Депрессии с психотическими симптомами в комбинации с антипсихотическими препаратами
- Булимии
- Нейропатической боли (трициклические антидепрессанты)
- Энурезе (лучше всех изучен эффект имипрамина)
- Обсессивно-компульсивном расстройстве (кломипрамин и СИОЗС)
- Атипичной депрессии (СИОЗС или ингибиторы МАО)

Вероятно эффективны при:

- Нарушении активности внимания (как дефиците, так и гиперактивности)
- Каталепсии вследствие нарколепсии
- Дистимии (хронической депрессии)
- Генерализованном тревожном расстройстве
- Органических расстройствах настроения
- Посттравматическом стрессовом расстройстве
- Псевдобульбарном аффекте (патологический смех и плач)

Возможно эффективны при:

- Школьной фобии и тревожном расстройстве, вызванном разлукой

²⁴ Под большим депрессивным расстройством в американской литературе традиционно понимают рекуррентную (униполярную) депрессию. — *Прим. ред.*

Расстройства личности

На основании терапевтического спектра действия и типов побочных эффектов антидепрессанты традиционно подразделяются на следующие основные группы: (а) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); (б) трициклические антидепрессанты (ТЦА) и родственные препараты гетероциклического строения (например, амоксапин и мапротилин); (с) ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО), и (d) другие соединения с антидепрессивным эффектом. Последняя группа расширилась за счет включения в нее новых препаратов с различными механизмами действия и спектром побочных эффектов (бупропион, миртазапин, нефазодон, ребоксетин, тразодон и венлафаксин). Так как спектр терапевтических эффектов этих препаратов частично перекрывается, механизм действия и показания для их назначения обсуждаются вместе, а способ применения и побочные эффекты указаны в отдельных разделах.

Механизм действия.

Точные механизмы, через которые антидепрессанты оказывают свои терапевтические эффекты, остаются неизвестными, хотя накоплено большое количество фактов об их воздействии на нервную систему. Основным механизмом антидепрессивного эффекта считается взаимодействие препаратов с моноаминергическими нейромедиаторными системами головного мозга, особенно с серотонинергической и норадренергической. Норадреналин и серотонин выделяются нейронами, располагающимися, соответственно, в области голубого пятна и в ядре шва ствола мозга. Оба эти нейромедиатора взаимодействуют с рецепторами различных типов, регулируя процессы сна и бодрствования, внимания, процессы восприятия, а также настроение, аппетит и другие основные функции. Значительное число наблюдений подтвердило связь антидепрессивного эффекта с воздействием на моноаминергические нейроны. Резерпин, который вызывает истощение запаса моноаминергических нейромедиаторов в нейронах, включая норадреналин, серотонин и дофамин, использовался для создания классической модели депрессии на животных. Клиническое применение резерпина в ряде случаев вызывало развитие депрессии, неотличимой от большого депрессивного расстройства. У животных циклические антидепрессанты способны редуцировать поведенческие нарушения, вызванные резерпином и другими препаратами, такими как тетрабеназин, истощающими запасы моноаминов.

Норадреналин, серотонин и дофамин удаляются из синаптической щели, главным образом, посредством обратного захвата в пресинаптические нейроны. Данный механизм, прерывающий действие нейромедиатора, осуществляется при участии специфических норадреналиновых, серотониновых и дофаминовых транспортных белков обратного захвата. После захвата норадреналин, серотонин и дофамин либо снова возвращаются в везикулы для последующего выброса, либо разрушаются ферментом моноаминооксидазой. Циклические антидепрессанты и венлафаксин в высоких дозах блокируют обратный захват норадреналина и серотонина в различных соотношениях (рис. 3.1).

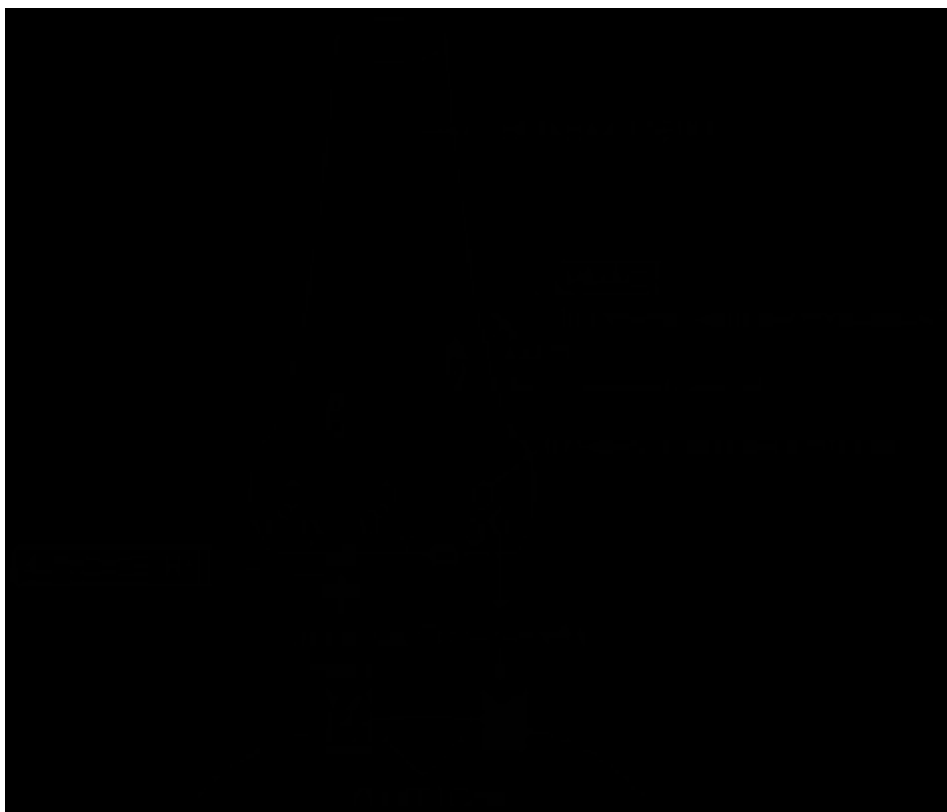


Рис 3.1. Флуоксетин ингибирует обратный захват серотонина в пресинаптические серотонинергические нейроны, блокируя транспортные белки (рецепторы) обратного захвата. Действие моноаминов в синапсе ограничено механизмом обратного захвата при участии специфических транспортных белков. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, блокируют именно переносчик серотонина; трициклические антидепрессанты и венлафаксин блокируют переносчики как норадреналина, так и серотонина. В результате увеличения количества нейромедиатора в синаптической щели запускаются медленные адаптационные механизмы, что коррелирует с развитием клинического улучшения.

СИОЗС в терапевтических дозах не влияют на обратный захват норадреналина. ИМАО могут усиливать действие биогенных аминов, блокируя их внутриклеточный метаболизм. Эти факты первоначально наводили на мысль, что антидепрессанты оказывают эффект, повышая норадренергическую или серотонинергическую нейротрансдукцию, компенсируя, таким образом, ее предположительный дефицит. Однако по ряду причин эта простая теория неспособна в полной мере объяснить действие антидепрессантов. Наиболее важная из этих причин состоит в отсутствии убедительных доказательств того, что депрессия характеризуется состоянием недостаточности норадренергических или серотонинергических нейромедиаторов. Напротив, у многих депрессивных больных метаболизм норадреналина повышен. Более того, блокада обратного захвата нейромедиаторов под действием циклических антидепрессантов и СИОЗС и подавление активности моноаминоксидазы ИМАО развиваются быстро (в течение часов) после приема препаратов, но антидепрессивный эффект редко проявляется раньше 3 недель. В некоторых случаях может потребоваться 6 недель и более.

По-видимому, блокада антидепрессантами обратного захвата моноаминов или моноаминоксидазы является лишь начальным этапом. Терапевтическое действие антидепрессантов является результатом адаптационных реакций, развивающихся внутри нейрона, более медленных по отношению к начальным биохимическим изменениям. В настоящее время ведутся исследования, изучающие медленные изменения в нейронах в процессе развития эффекта антидепрессантов. Например, было обнаружено, что двухнедельное применение циклических антидепрессантов или ИМАО у крыс вызывает снижение числа β_1 -адренорецепторов, что сопровождается снижением активации аденилатциклазы норадреналином. Многие антидепрессанты также снижают число α_2 -адренорецепторов и оказывают различные воздействия на 5-HT₂-рецепторы. Изменение числа рецепторов, казалось бы, коррелирующее с

длительным назначением антидепрессантов (что было установлено в основном на здоровом мозге крыс), не объясняет терапевтический механизм. Не существует убедительной теории, объясняющей, каким образом регуляция числа моноаминовых рецепторов могла бы влиять на расстройства настроения. Ведется активный поиск медленных изменений в нервной системе, которые могут более убедительно объяснить механизм действия антидепрессантов. Один из важных механизмов заключается в изменениях нейрональной генной экспрессии, вызываемой антидепрессантами.

Хотя прогресс в раскрытии механизма клинического действия антидепрессантов продвигается медленно, исследования рецепторов могут быть полезны для понимания их некоторых побочных эффектов. Например, было обнаружено, что влияние циклических антидепрессантов на мускариновые холинергические рецепторы, как правило, связано с развитием антихолинергических побочных эффектов (например, у амитриптилина, доксепина, имипрамина и дезипрамина). Сходным образом, доксепин и амитриптин обладают высоким сродством к гистаминовым H₁-рецепторам, чем частично объясняется их выраженный седативный эффект (седация также является результатом блокады мускариновых рецепторов). Подобная информация очень полезна в фармацевтической индустрии при проведении скрининга соединений для возможного клинического использования.

Показания.

Учитывая глобальную роль норадренергических и серотонинергических нейронов в регуляции основных состояний мозга, неудивительно, что антидепрессанты могут применяться для лечения не только расстройств настроения, но также и тревожных расстройств, расстройств пищевого поведения, ОКР и хронических болевых синдромов. Новые возможности их использования, вероятно, еще не раскрыты. Фактически, термин *антидепрессант* является слишком узким и применение данных препаратов при состояниях, отличных от депрессии, требует дополнительного разъяснения больным.

Со времени введения в клиническую практику флуоксетина СИОЗС стали наиболее часто применять на начальном этапе лечения большой депрессии. Успех СИОЗС, сместивший трициклические антидепрессанты с позиции средств первого выбора, базировался не на различиях в эффективности, а, скорее, был связан с более высокой их переносимостью (у СИОЗС отсутствуют антихолинергические и кардиотоксические побочные эффекты) и высоким терапевтическим индексом (соотношение летальная доза/терапевтическая доза) в сочетании с легкостью применения. Кроме того, при некоторых коморбидных депрессии заболеваниях, таких как ОКР, СИОЗС имеют преимущество в эффективности над трициклическими антидепрессантами. Тем не менее трициклические антидепрессанты остаются полезными при лечении некоторых пациентов с депрессией и тревожными расстройствами. ИМАО вследствие своей токсичности являются препаратами резерва и используются у тех пациентов, у которых другие виды лечения оказались неэффективными (ИМАО часто эффективны в ситуациях, когда другие препараты не приносят результата). Все новейшие антидепрессанты также имеют более благоприятный спектр побочных явлений, чем ТЦА и ИМАО.

Риск суицида.

Трициклические и родственные им циклические антидепрессанты (мапротилин и амоксапин) и ИМАО обладают узким терапевтическим индексом, что повышает риск летальности при передозировке в отличие от СИОЗС и других новых антидепрессантов. Поэтому оценка риска суицида влияет не только на решение о необходимости госпитализации, но также и на выбор антидепрессанта, особенно в отношении амбулаторных больных. У больных с высоким риском суицида СИОЗС и другие новые антидепрессанты предпочтительнее в качестве первого курса терапии, чем циклические соединения или ИМАО. Больным с высоким риском суицида, которые

не переносят СИОЗС и другие новые препараты, либо нонреспондерам²⁵, не следует назначать большие дозы трициклических антидепрессантов и ИМАО или добавлять их к схеме лечения. Как правило, больные, только начинающие лечение, или с высоким риском суицида, должны получать ограниченное количество любых препаратов.

Оценка риска суицида должна проводиться и после начала лечения. Суицидальные мысли и намерения могут долго не исчезать в процессе терапии. Побочные эффекты и различные жизненные ситуации могут способствовать появлению суицидальных мыслей еще до развития полноценного терапевтического эффекта. Вследствие этого должны предприниматься меры по предупреждению суицида, включающие коррекцию побочных эффектов, частый контроль состояния, отмену начатого лечения или госпитализацию.

Большая депрессия.

Примерно у 50% пациентов, соответствующих критериям большой депрессии, описанным в четвертом издании «Диагностического и Статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition), можно ожидать полного выздоровления после проведения одного курса лечения любым эффективным антидепрессантом (т. е. назначенным в адекватной дозе как минимум на 6 недель). У остальных будет отмечаться некоторое улучшение, а у 10-15% состояние не изменится. Среди больных с коморбидными психическими расстройствами, такими как тревожные расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, расстройства личности или психотические расстройства, число респондеров будет меньше. У большинства нонреспондеров эффекта можно добиться назначением комбинированной терапии, либо другого антидепрессанта.

Согласно данным контролируемых исследований, плацебо-эффект наблюдается у 20-40% больных. Клиническое улучшение, появляющееся в первые 2 недели лечения, затем исчезающее, более похоже на плацебо-эффект, чем на терапевтический ответ. Следовательно, отсутствие эффекта на ранней стадии лечения представляет собой не отсутствие истинного лечебного действия, а свидетельствует о необходимости более интенсивного или длительного лечения. Плацебо-эффект менее вероятен у больных с более тяжелыми депрессивными нарушениями.

Наиболее распространенными причинами неэффективности медикаментозной терапии являются неадекватная дозировка препарата и недостаточная продолжительность лечения. При отсутствии эффекта существует множество схем, в которых рассматриваются как различные варианты замены препарата, так и потенцирующая²⁶ и комбинированная терапия. Большинству пациентов с тяжелой депрессией, резистентных к адекватной медикаментозной терапии, может помочь электросудорожная терапия (ЭСТ), если ее применение возможно и приемлемо для пациента. Некоторые формы краткосрочной психотерапии (когнитивная и интерперсональная терапия) при неглубокой депрессии могут быть столь же эффективны, как и фармакотерапия, а комбинированное применение антидепрессанта и когнитивной психотерапии может быть более эффективным, чем каждый вид лечения в отдельности. При более тяжелой депрессии преимущество медикаментозной терапии над психотерапией очевидно. При резидуальных депрессивных симптомах, напротив, особенно полезна когнитивная психотерапия, оказывающая влияние, в частности, на негативное мышление, которое считается одним из факторов риска рецидива депрессии.

Подтипы депрессии.

Депрессия остается гетерогенной по клинической картине и, вероятно, по этиологии. Исследования относительно достоверности подтипов большого депрессивного расстройства продолжаются; однако уже сейчас возможно выделить

²⁵ Респондер и нонреспондер (от англ. responder) — пациент, у которого, соответственно, развивается или не развивается положительный ответ на прием препарата. При лечении депрессий к респондерам обычно относят больных, у которых наблюдается более чем 50%-ная редукция симптоматики по шкале Гамильтона для депрессий. — *Прим. ред.*

²⁶ Потенцирующая терапия (англ. augmenting therapy) — применение антидепрессантов в комбинации с препаратами, не являющимися антидепрессантами для потенцирования антидепрессивного эффекта. — *Прим. ред.*

группы пациентов, имеющих определенные клинические черты, отличающие их от других больных с большой депрессией.

Депрессивная фаза биполярного расстройства

Разделение депрессий на униполярные и биполярные подтверждено длительными катамнестическими и семейными исследованиями, а также изучением результатов лечения. При лечении депрессивных эпизодов в рамках биполярного расстройства эффективными являются все классы антидепрессантов. К сожалению, у пациентов с биполярным расстройством имеются некоторые ограничения к их применению:

1. У 30-50% пациентов с биполярным расстройством при лечении антидепрессантами может развиваться маниакальный эпизод. Сопутствующая терапия литием или антиконвульсантами лишь частично защищает от инверсии аффекта.

2. У некоторых пациентов с биполярным расстройством антидепрессанты могут способствовать появлению быстрых циклов (состояние, при котором отмечается более трех эпизодов, либо два и более длительных полных цикла в течение года, часто характеризуется недостаточным эффектом приема лития).

Принимая во внимание данные факты, полезно составлять для каждого биполярного больного диаграмму, графически отражающую во времени периоды депрессии, гипомании, мании и смешанных эпизодов в виде отклонения вверх или вниз от базисной линии эутимного настроения. Желательно, чтобы на графике отражалась также проводимая в тот или иной период времени терапия. Подобное картирование должно помочь врачу определить степень эффективности лечения и выявить ятрогенное ухудшение состояния.

Если во время лечения антидепрессантами развивается мания, антидепрессанты следует отменить. Если в последующем развивается депрессия, то антидепрессанты должны назначаться на возможно более короткий срок до тех пор, пока не наступит улучшение. В дальнейшем продолжается терапия нормотимиками, такими как литий или антиконвульсанты. Существуют предварительные данные о том, что бупропион менее, чем ТЦА способен вызывать манию у больных биполярным расстройством II-го типа с быстрыми циклами (т. е. у больных с депрессиями и вызываемыми антидепрессантами гипоманиями). Однако подобно другим антидепрессантам, у некоторых пациентов прием бупропиона может вызывать манию. Переход в манию наблюдается также при использовании любых СИОЗС, но в различных исследованиях указывается на более низкий риск перехода в манию при применении СИОЗС и других новых препаратов, чем при лечении ТЦА. Низкая частота развития мании дает возможность предполагать преимущество пароксетина, флуоксетина, нефазодона и миртазапина над более старыми препаратами; однако тщательно проведенные исследования не вполне поддерживают данную гипотезу. Если у пациента, принимающего антидепрессанты, развивается тяжелая мания, несмотря на профилактический прием лития или антиконвульсантов, то следует избегать назначения антидепрессантов при легкой депрессии, а в случае более тяжелых эпизодов применять ЭСТ. Однако даже ЭСТ может провоцировать манию у небольшого процента пациентов. В большинстве случаев у больных с биполярным расстройством, по возможности, следует избегать постоянного приема антидепрессантов. Представляет интерес сообщение о способности нового антиконвульсанта ламотриджина (ламиктал) одновременно оказывать антидепрессивный эффект и проявлять нормотимические свойства, что особенно важно при лечении биполярной депрессии.

Атипичная депрессия²⁷

Атипичная депрессия исторически охватывает две группы депрессивных больных, которые обычно классифицируются как тип А и тип V. К типу А относили больных с преобладанием тревожных симптомов, в том числе паники; к типу V — больных, имеющих противоположные типичной депрессии вегетативные признаки, включающие гиперсомнию и гиперфагию, вместо бессонницы и анорексии. Сегодня

²⁷ Описываемый вариант атипичной депрессии встречается, главным образом, в англо-американской литературе. В МКБ-10 атипичная депрессия как особый синдромальный вариант депрессии не выделяется. В отечественной литературе атипичная депрессия обычно понимается более широко, как любая депрессия, отличающаяся от типичного меланхолического варианта с привнесением в ее структуру признаков, гетерогенных аффективному регистру. — *Прим. ред.*

термин *атипичная депрессия* относят к группе больных, которые, наряду с неустойчивостью (лабильностью) настроения, обнаруживают повышенную чувствительность к ситуациям фрустрации, гиперсомнию, гиперфагию (например, пристрастие к богатой углеводами пище) и выраженную утомляемость. Эти пациенты лучше реагируют на прием ИМАО (более других препаратов в этом отношении изучен фенелзин), чем на ТЦА, хотя по эффективности ТЦА превосходят плацебо. Предварительные сообщения по применению флуоксетина у пациентов с атипичной депрессией показали, что СИОЗС также могут превосходить ТЦА по эффективности. Однако последующие исследования других СИОЗС не подтвердили данные результаты, но обнаружили преимущества в отношении спектра побочных эффектов. Атипичная депрессия имеет тенденцию к началу в раннем возрасте и частым рецидивам. Поэтому этой группе больных необходимо длительное лечение. Учитывая относительную безопасность и удобство применения СИОЗС, их предпочтительнее использовать при проведении первого курса терапии.

Подтипы с враждебностью и раздражительностью

Последние попытки выделить подтипы большой депрессии привели к появлению подтипа с враждебностью.

Лишь малая часть амбулаторных больных с депрессией испытывают раздражительность, тогда как у большинства пациентов отмечаются периодические приступы гнева и ярости, называемые *гневливые атаки*. *Гневливые атаки* обычно появляются внезапно, после минимальной внешней провокации. Они сопровождаются вегетативной реакцией, напоминающей паническую атаку, а также вербальными угрозами и даже проявлениями физической агрессии, направленными, как правило, на близких друзей или членов семьи. И отдельные клинические случаи, и систематические исследования показывают важную терапевтическую роль антидепрессантов, особенно СИОЗС и ИМАО, у этих больных. Существуют данные о снижении центральной серотонинергической активности у этой категории больных по сравнению с пациентами без приступов ярости. Депрессия у этих больных поддается лечению антидепрессантами так же хорошо, как и у пациентов без *гневливых атак*.

Горе, разлука и утрата

Пациенты могут испытывать симптомы депрессии вследствие разлуки, потери работы или жизненных событий, ведущих к значительному снижению самооценки. Важно отличать депрессию как болезнь от нормального состояния горя или грусти. Хотя при нормальной реакции горя развиваются нарушения сна, потеря аппетита, нарушения концентрации внимания и прочие выраженные нейровегетативные симптомы, спустя несколько недель или месяцев данная симптоматика в большинстве случаев исчезает. Специфическое лечение показано в случаях, когда депрессивные симптомы являются особенно острыми, стойкими или глубокими, сопровождаются серьезными суицидальными мыслями или действиями или длятся дольше, чем это можно предполагать для действующего стрессора.

В большинстве ситуаций предпочтительным методом лечения является психотерапия, нацеленная на то, чтобы помочь пациенту соответствующим образом перенести утрату, либо на выработку соответствующих механизмов решения возникающих проблем. Однако, если депрессивное состояние утяжеляется и приобретает стойкий характер, то следует рассмотреть вопрос о назначении антидепрессантов. Дозы антидепрессантов такие же, как и при лечении большой депрессии, хотя длительность терапии может быть короче, что зависит от скорости и глубины клинического эффекта.

Депрессия с психотическими симптомами²⁸

Большая депрессия с психотическими симптомами (например, бредом или галлюцинациями) хуже реагирует на монотерапию антидепрессантами. Контролируемые исследования показывают, что депрессия с психотическими симптомами более эффективно поддается комбинированному лечению антидепрессантами и антипсихотиками (у 70-80% пациентов отмечается значительное улучшение), чем лечению препаратами одного из этих классов (30-50% респондеров). ЭСТ является как минимум столь же эффективной, как комбинация

²⁸ Речь идет о депрессии с психотическими чертами (бред, галлюцинации), конгруэнтными или неконгруэнтными ведущему аффекту (по МКБ-10), или о бредовой депрессии в соответствии с отечественной терминологией. — *Прим. ред.*

антидепрессанта и антипсихотика и является средством выбора в ситуациях, когда подобное сочетание неэффективно.

Рекомендованные дозы антипсихотиков при лечении депрессии с психотическими симптомами еще четко не установлены, но представляется, что подходящими могут быть дозы немного меньше применяемых при лечении острых психозов, возможно, вследствие фармакокинетического взаимодействия с антидепрессантами. Таким образом, лечение антипсихотиками начинают с 4-6 мг галоперидола или другого препарата в эквивалентной дозе, в дополнение к **полным дозам антидепрессанта** с индивидуальной коррекцией дозы по мере необходимости. Комбинации низкопотентных нейролептиков (например, тиоридазина, мезоридазина или хлорпромазина) с ТЦА или близкими им циклическими антидепрессантами следует избегать, вследствие риска дополнительного антихолинергического воздействия и развития ортостатической гипотензии. Комбинации антипсихотиков с СИОЗС считаются эффективными. Холинолитические, седативные и гипотензивные побочные эффекты у СИОЗС не выражены, но они могут усиливать экстрапирамидные побочные симптомы типичных нейролептиков. Флуоксетин и пароксетин обладают сравнительно более высокой способностью подавлять печеночный метаболизм препаратов, разрушаемых изоферментом P450 2D6. Следовательно, они с большей вероятностью, чем сертралин или циталопрам будут вызывать повышение уровня типичных нейролептиков в крови, и, соответственно, усиливать их побочные эффекты или токсичность. Комбинированные препараты антидепрессанта и антипсихотика²⁹ не рекомендуются к применению, т. к. они не позволяют врачу отрегулировать схему индивидуально. По этой причине мы также не рекомендуем амоксапин³⁰, антидепрессант, метаболиты которого обладают некоторым нейролептическим действием; хотя амоксапин считается эффективным при депрессии с психотическими симптомами.

Холинолитическое действие многих ТЦА зачастую является достаточным для профилактики развития экстрапирамидных побочных явлений. Поэтому при комбинированной схеме лечения дополнительное назначение антихолинергических препаратов обычно не требуется. Если их применение все же необходимо, то следует иметь в виду возможность быстрого появления холинолитических побочных эффектов, включая делириозную симптоматику.

Важный клинический аспект состоит в том, что типичные нейролептики сами способны вызывать появление маскообразного лица, акинезии и притупление аффекта, которые можно принять за симптомы депрессии.³¹ Поэтому в случае комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками более достоверными индикаторами улучшения могут быть другие симптомы-мишени, такие как сон, чувство вины или психотические проявления.

Атипичные антипсихотики (например, оланзапин и рисперидон) все более вытесняют типичные нейролептики при лечении пациентов с расстройствами настроения за счет меньшего риска развития экстрапирамидных побочных эффектов и поздней дискинезии. Больные с аффективными расстройствами, как известно, более чувствительны к развитию поздней дискинезии по сравнению с больными шизофренией. Атипичные препараты, особенно оланзапин и клозапин, проявляют также некоторый антидепрессивный эффект. Вопрос о том, могут ли атипичные антипсихотики применяться изолированно, без назначения антидепрессантов, остается открытым.

Учитывая тяжесть состояния и высокий суицидальный риск, при депрессии с психотическими симптомами необходимо проводить продолженную, поддерживающую терапию. Однако нет достаточно данных, позволяющих решить, следует ли продолжать в этих случаях комбинированную терапию или применять

²⁹ В России комбинированных средств, содержащих антипсихотик и антидепрессант, не зарегистрировано. В то же время имеются данные, что новое поколение атипичных антипсихотиков может проявлять определенные антидепрессивные свойства и с успехом применяться при бредовой депрессии. — *Прим. ред.*

³⁰ Препарат амоксапин не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

³¹ Речь идет о вторичных симптомах депрессии вследствие нейролептического псевдопаркинсонизма. Значительно сложнее дифференцировать развитие собственно нейролептической депрессии, которая, как известно, плохо поддается лечению антидепрессантами. — *Прим. ред.*

какой-либо один препарат. В случае стойкого терапевтического эффекта общее правило заключается в отмене антипсихотика и сохранении поддерживающей антидепрессивной терапии на более длительный срок.

Депрессия, коморбидная с другими расстройствами.

Депрессия с тревогой

Тревожные симптомы, включая панические атаки, часто сопровождают большую депрессию и редуцируются при применении антидепрессантов. Хотя рекламные проспекты фармацевтических компаний утверждают, что один препарат из группы СИОЗС эффективнее другого у депрессивных больных с преобладанием тревоги, результаты контролируемых исследований свидетельствуют, что все антидепрессанты этой группы в равной степени эффективны у данной категории больных.

Для симптоматического облегчения чувства тревоги у депрессивных больных многие врачи дополнительно назначают бензодиазепины. Применение бензодиазепинов приводит к ослаблению симптомов тревоги еще до развития эффекта антидепрессанта. Бензодиазепины также могут быть полезны при лечении резидуальных симптомов, резистентных к антидепрессантам (см. главу 5). Буспирон не используется для быстрого купирования тревоги вследствие отставленного развития эффекта. Применение антидепрессантов в полной дозе у таких больных является необходимым компонентом лечения независимо от того, редуцируют бензодиазепины тревогу и бессонницу или нет. Сочетание клоназепама и флуоксетина в начале терапии может улучшить соблюдение больным режима терапии и саму ее эффективность. При появлении антидепрессивного эффекта бензодиазепины постепенно отменяют.

Депрессия, осложненная пограничным расстройством личности

Антидепрессанты, в частности СИОЗС, применяются у пациентов с пограничными расстройствами личности в следующих случаях: а) лечение интеркуррентной большой депрессии; б) купирование хронических депрессивных симптомов, не отвечающих критериям большой депрессии; в) коррекция гнева, враждебности и раздражительности; г) уменьшение импульсивности; д) лечение других коморбидных расстройств, например булимии или панических атак.

Как типичная, так и атипичная депрессия могут осложнять клиническую картину пограничного расстройства личности. Обычно наличие любого расстройства личности является предиктором худшего терапевтического эффекта, чем этого можно ожидать при неосложненной большой депрессии. Тем не менее антидепрессанты у таких больных по эффективности превосходят плацебо, и в некоторых исследованиях было показано, что пациенты, у которых до назначения лечения было диагностировано расстройство личности, после прохождения курса лечения не попадали под критерии этой категории расстройств. Вследствие того что данная группа больных часто отличается импульсивностью, гневливостью и имеет склонность к самодеструктивному поведению, препаратами первого выбора должны быть средства, представляющие наименьшую опасность при передозировке, а также имеющие подтвержденную эффективность для данного спектра расстройств, например СИОЗС.

У некоторых больных с пограничными расстройствами личности выявляемая депрессивная симптоматика не соответствует полностью критериям DSM-IV для большой депрессии или дистимии. Этим пациентам также может помочь лечение антидепрессантами, особенно СИОЗС или ИМАО. Вследствие сложности использования ИМАО, их назначение данной категории больных требует хорошего контакта с пациентом и тщательного контроля за его состоянием.

В то время как СИОЗС вызывают редукцию депрессивной симптоматики, а также гневливости и враждебности, в одном исследовании было показано, что трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, вызывали ухудшение состояния у значительного числа пациентов с эпизодами самодеструктивного поведения.

Депрессия, осложненная злоупотреблением психоактивными веществами

При злоупотреблении алкоголем и прочими веществами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС) (например, барбитуратами), может развиваться

вторичная депрессия. Часто развитие депрессивных симптомов объясняется токсическими эффектами алкоголя, поэтому идеальным патогенетическим лечением является детоксикация. Учитывая возможность лекарственного взаимодействия с алкоголем или барбитуратами (включая нарушение фармакокинетики и возможность совокупного угнетения ЦНС), следует, по возможности, избегать назначения антидепрессантов первого поколения активно употребляющим алкоголь больным. Впрочем, в данной ситуации и новейшие антидепрессанты, хотя и являются более безопасными, но оказывают эффект в гораздо меньшей степени. Как правило, антидепрессанты показаны лишь в тех случаях, когда депрессивные симптомы отмечаются в течение 4 недель и более после успешной детоксикации, или если из анамнеза известно, что депрессия является первичной, а не вторичной по отношению к злоупотреблению психоактивными веществами. Существуют данные, что СИОЗС могут уменьшать дозу потребляемого алкоголя, и это свойство не связано с антидепрессивным эффектом, а также, что антидепрессанты могут увеличивать вероятность развития симптомов абстиненции у депрессивных пациентов, страдающих алкоголизмом.

Представляют интерес публикации о возможности антидепрессантов удлинять периоды воздержания при кокаиновой наркомании. Данная способность была обнаружена вначале при применении дезипрамина; позднее были опубликованы клинические случаи, касающиеся флуоксетина и других СИОЗС. Однако отсутствуют достоверные данные об эффективности антидепрессантов у больных с кокаиновой зависимостью, не сопровождающейся депрессией.

Резистентная депрессия.

У значительного числа больных после первого курса лечения антидепрессантами наблюдается отсутствие эффекта или частичный эффект. В этом случае важно убедиться в правильности первоначального диагноза и подтвердить отсутствие коморбидных расстройств (например, алкоголизма или нарушения функции щитовидной железы), которые могут ослаблять терапевтический эффект. Существуют три основных метода лечения резистентной депрессии, которые могут применяться последовательно (данные методы подробно обсуждаются применительно к каждому классу препаратов):

1. **Оптимизация** — проверка индивидуальной адекватности дозировки, которая может оказаться выше, чем обычные дозы (например, флуоксетин — 40-80 мг, дезипрамин — 200-300 мг). Также проверяется достаточная продолжительность лечения (6 недель или дольше). Необходимо оценить и возможность несоблюдения режима терапии, что имеет место гораздо чаще, чем считает большинство врачей.

2. **Потенцирование или комбинирование** — потенцирование заключается в добавлении к текущему лечению препаратов, не являющихся антидепрессантами, но усиливающих их эффект. В частности, хорошо изучено добавление лития или L-трийодтиронина (T_3) к ТЦА. Комбинированное лечение относится, в основном, к назначению более чем одного антидепрессанта. С появлением новейших препаратов число допустимых методов потенцирования и количество возможных комбинаций значительно возросло. Однако лишь немногие из этих методик хорошо изучены и рекомендованы в клиническую практику.

3. **Изменение терапии** — замена основного препарата на препарат, относящийся к другому классу. Например, если первый курс проводился СИОЗС, то переход осуществляется на бупропион, ребоксетин или венлафаксин. Однако, если первый препарат не подошел пациенту вследствие побочных эффектов, то другой препарат того же класса, в случае его переносимости, может оказаться эффективным. По невыясненным причинам, возможно, вследствие незначительных фармакодинамических различий между отдельными препаратами СИОЗС, некоторым пациентам, не отреагировавшим на первый курс терапии, бывает достаточно перехода на другой СИОЗС. Если, несмотря на добавление или изменение терапии, сохраняются выраженные депрессивные симптомы, следует взвесить степень риска дополнительной терапии (основанной на выраженности симптомов и отставленности во времени терапевтического эффекта) по сравнению с применением ЭСТ.

Продолженная и поддерживающая терапия.

В исследованиях с ТЦА было показано, что когда лечение прерывалось в течение первых 16 недель терапии, у больных с униполярной депрессией отмечался высокий риск развития рецидива. Вследствие этого большинство экспертов сходятся во мнении, что продолжительность лечения для респондеров должна составлять не менее 6 месяцев. Необходимость длительного (в течение нескольких месяцев) лечения при первом депрессивном эпизоде для предотвращения развития рецидива была показана практически для всех новейших антидепрессантов. Риск рецидива спустя 6-8 месяцев особенно высок у больных с длительным течением текущего эпизода, у больных с резидуальной симптоматикой или множественными эпизодами в анамнезе (три и более), а также если первый эпизод депрессии развился в позднем возрасте. Оптимальная продолжительность лечения таких пациентов не установлена, но ясно, что она должна измеряться годами. Очевидный эффект профилактического применения антидепрессантов наблюдается как минимум на протяжении 5 лет. Несмотря на первоначальные ожидания, что поддерживающая терапия будет эффективна в дозировках более низких, чем те, что необходимы для купирования острых состояний, на сегодняшний день все эксперты единодушны во мнении, что для эффективной профилактики требуется назначение полноценных доз антидепрессантов. Более того, в некоторых случаях для достижения эффекта необходимы более высокие дозы, чем те, что применялись в остром периоде.

В прошлом существовала проблема с проведением длительной поддерживающей терапии, т. к. с течением времени развиваются такие побочные эффекты ТЦА, как увеличение веса и кариес зубов, а также могут усиливаться неприятные ощущения и симптомы в виде сухости во рту и запоров. С появлением нового поколения антидепрессантов проводить длительную терапию стало легче. СИОЗС и другие новые антидепрессанты сохраняют свою эффективность от 6 месяцев до 1 года. Однако существуют пациенты, у которых со временем лечебный эффект данного класса препаратов истощается. У таких больных применяют методы и способы лечения, описанные в параграфе о депрессии, резистентной к терапии.

У небольшого числа больных при длительном приеме СИОЗС может развиваться такой побочный симптом, как апатия, что может ошибочно расцениваться как рецидив депрессии. Появление апатии при отсутствии других признаков депрессии должно побуждать врача к снижению, а не к повышению дозы или дополнительному назначению средства с норадренергической или дофаминергической активностью.

Амоксапин³² обладает некоторым нейролептическим эффектом и способен вызывать позднюю дискинезию. Других специфических побочных эффектов при длительном применении антидепрессантов не существует, исключая риск развития синдрома отмены при применении ТЦА, ИМАО, СИОЗС и венлафаксина. Данный синдром с большей вероятностью развивается при внезапном прекращении длительного лечения, особенно, если применяются препараты с коротким периодом полувыведения.

Дистимия.

Дистимия является клинически гетерогенной группой расстройств, и, вероятно, гетерогенна по этиологии. В 70% случаев больные с дистимией имеют коморбидное соматическое или психическое заболевание. Дистимия может иметь глубокие последствия для качества жизни и мешает человеку выполнять различные социальные функции. Причем это связано скорее с длительностью заболевания, чем с выраженностью симптоматики. Ранее считалось, что пациенты с дистимией плохо поддаются лечению антидепрессантами. Данная точка зрения отражала ошибочное мнение о том, что больные с симптоматикой легкой степени тяжести должны получать более низкие дозы антидепрессантов, что приводило к назначению неадекватных дозировок и несоблюдению длительности лечения при дистимии. Недавние исследования обнаружили достаточно высокую эффективность СИОЗС, нефазодона и ТЦА при дистимическом расстройстве. Более того, достигнутый эффект сохранялся при проведении поддерживающей терапии. Поскольку сложно предсказать, когда у больного с дистимией наступит улучшение, начинать терапию следует с наиболее безопасных антидепрессантов, например СИОЗС и нефазодона.

³² Амоксапин не зарегистрирован в России. — Прим. ред.

Психотерапевтические методики, такие как межличностная терапия и когнитивная терапия, также доказали свою эффективность у пациентов с неглубокой и хронической депрессией и должны рассматриваться в качестве альтернативы или дополнения к терапии антидепрессантами.

Вторичная депрессия.

Вторичную депрессию могут вызывать многие соматические заболевания и лекарственные препараты (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Органические причины депрессии

Лекарственные препараты, вызывающие депрессию: β -блокаторы, α -метилдопа, леводопа, эстрогены, кортикостероиды, холинергические средства, бензодиазепины, барбитураты и препараты, сходные с ними по действию, ранитидин, блокаторы кальциевых каналов.

Вещества, злоупотребление которыми приводит к депрессии: алкоголь, седативные/снотворные средства, кокаин и прочие психостимуляторы (при воздержании от их приема).

Метаболические расстройства: гипертиреозидизм (особенно у пожилых), синдром Кушинга, гиперкальциемия, гипонатриемия, сахарный диабет.

Неврологические расстройства: инсульт, субдуральная гематома, рассеянный склероз, опухоли мозга (особенно фронтальных отделов), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, неконтролируемая эпилепсия, сифилис, деменция, закрытые черепно-мозговые травмы.

Пищевые расстройства: дефицит витамина B₁₂, пеллагра.

Прочие: карцинома поджелудочной железы, вирусные инфекции (особенно, мононуклеоз и вирус гриппа).

Если причиной депрессии является излечимое соматическое расстройство или прием какого-либо лекарственного препарата, то основное внимание следует уделить лечению основного заболевания или отмене соответствующего препарата. Однако, если депрессия глубокая или не проходит после адекватного лечения соматического заболевания, правильно назначить антидепрессивную терапию.

Некоторые неврологические расстройства (например, инсульт, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона) часто вызывают вторичную депрессию. В частности, у пациентов с инсультом развивается значительно более тяжелая вторичная депрессия, чем это можно было бы предположить по степени ограничения трудоспособности. Активное лечение депрессии может улучшить качество жизни таких больных, а также повысить степень их реабилитации. Для пациентов с вторичной депрессией, развившейся вследствие неизлечимых соматических или неврологических заболеваний, длительность терапии не определена. У многих больных с травмами мозга или нейродегенеративными расстройствами (например, при болезни Альцгеймера) отмечается повышенная чувствительность к развитию побочных эффектов психотропных препаратов.

Паническое расстройство.

Основным проявлением панического расстройства являются внезапно повторяющиеся панические атаки. Кроме того, у значительной части больных развиваются тревога ожидания и поведение избегания, которые могут приводить к большей дезадаптации, чем сами панические атаки. Развитие тяжелого фобического избегания неприятных ситуаций по типу агорафобии (страх ситуаций, в которых может быть трудно получить помощь или избежать опасности), может привести к полной домашней изоляции больного. ТЦА, ИМАО, СИОЗС и высокопотентные транквилизаторы (алпразолам и клоназепам; см. раздел 5) доказали свою эффективность при лечении панических атак. По профилю своих побочных эффектов СИОЗС являются средствами первого выбора среди антидепрессантов при лечении панического расстройства. Так же как и при применении ТЦА, в начале лечения СИОЗС тревога может усиливаться. Поэтому начинать лечение нужно с минимальных дозировок (например, сертралин 25 мг, пароксетин 10 мг, флуоксетин 10 мг, имипрамин 10 мг). Дозы флуоксетина меньше 10 мг можно получить, используя

препарат в жидкой форме³³ или растворяя содержимое капсулы в соке или воде и затем дозируя полученный раствор. Имипрамин изучен лучше других ТЦА, хотя, возможно, что при паническом расстройстве эффективны все препараты этой группы. Как и при прочих расстройствах ИМАО могут быть эффективнее всех других антидепрессантов, но вследствие профиля побочных эффектов и лекарственных взаимодействий их следует применять лишь у пациентов, резистентных к терапии. Для оптимального лечения панического расстройства требуются более высокие дозы антидепрессантов, чем считают большинство врачей. Например, у некоторых больных наилучший эффект развивается при приеме 40-60 мг пароксетина.

Тревога ожидания и поведение избегания наиболее торпидны к монотерапии антидепрессантами, после исчезновения панических атак. Когнитивно-поведенческая терапия является альтернативой психофармакотерапии при лечении панического расстройства и агорафобии, но она особенно полезна в качестве дополнения при коррекции избегающего поведения, катастрофического мышления и гиперчувствительности к телесным ощущениям (тревожная сензитивность), которые в большей степени ответственны за рецидивирование и хронификацию течения панического расстройства.

Коморбидная депрессия при паническом расстройстве встречается очень часто, что заставляет выбирать терапию антидепрессантами, а не бензодиазепинами, в качестве первичного лечения обоих этих состояний. Для лечения панического расстройства, не осложненного депрессией, а также для коррекции резидуальных тревожных симптомов можно выбрать высокопотентные бензодиазепины. Существенными преимуществами антидепрессантов являются низкий риск развития зависимости и меньшие трудности при длительном применении (см. раздел 5); серьезными недостатками — отставленное начало действия, большее число побочных эффектов, меньшая эффективность в отношении купирования тревоги ожидания и меньшая гибкость при использовании по мере необходимости.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).

Обсессивно-компульсивное расстройство включает в себя повторяющиеся навязчивые мысли, которые пациент считает продуктом своего собственного сознания (обсессии) и/или повторяющееся поведение, кажущееся целенаправленным и призванное предотвратить или нейтрализовать угрожающие ситуации, вызывающие тревогу (компульсии). Из всех психотропных препаратов, применяемых в настоящее время в США при лечении ОКР, контролируемые исследования и большим клиническим опытом была подтверждена эффективность только кломипрамина и СИОЗС. При их адекватном применении улучшение развивается примерно у 50% пациентов. Все эти препараты оказывают мощное и относительно селективное действие в отношении блокады обратного захвата серотонина (хотя основной метаболит кломипрамина обладает выраженной способностью блокировать обратный захват норадреналина).

Несколько меньше исследований и клинических случаев указывают на позитивное антиобсессивное влияние других препаратов, включая ТЦА (например, имипрамин, дезипрамин, амитриптилин и доксепин), ИМАО и высокопотентные бензодиазепины. Доказательства эффективности этих препаратов на больших когортах больных отсутствуют. Согласно отдельным наблюдениям, ИМАО могут быть особенно эффективны, если течение ОКР осложнено паническими атаками, социальной фобией или тяжелой генерализованной тревогой. Хотя бензодиазепины в целом неэффективны при лечении ОКР, в одном контролируемом исследовании клоназепам превосходил плацебо. Если навязчивые мысли носят страный (бредоподобный) характер, пациентам может ставиться неправильный диагноз психоза и назначаться антипсихотическая терапия. Антипсихотические препараты должны использоваться и при лечении ОКР в случаях, резистентных к стандартной терапии, или, если имеются сопутствующие шизотипические черты и клинически значимые тики.³⁴

³³ Растворы флуоксетина и других СИОЗС не зарегистрированы в России. — *Прим. ред.*

³⁴ Среди антипсихотиков в этих целях обычно применяются препараты, сильно и относительно избирательно блокирующие D₂-дофаминовые рецепторы, такие как галоперидол и пимозид. Это связано с тем, что на уровне базальных ганглиев серотонинергическая и дофаминергическая системы находятся в реципрокных отношениях, и снижение активности серотонинергической системы ведет к увеличению активности дофаминергической, что может

При купировании obsessions наиболее эффективным считается психофармакологическое лечение. Пациенты с преобладанием ритуалов часто лучше поддаются поведенческой терапии, включающей экспозицию (например, пациент со страхом заражения прикасается к источнику этого страха) и предотвращение ответа (например, пациенту не позволяется исполнять ритуалы в течение определенного периода времени). Для большинства больных оптимальным является комбинация психофармакотерапии и поведенческой терапии.

При лечении ОКР кломипрамин обычно применяется в дозах 150-250 мг в сутки с учетом ограничивающих его использование антихолинергических эффектов. В дозах свыше 250 мг возрастает риск развития судорожных припадков. При лечении обсессивно-компульсивного расстройства СИОЗС требуются более высокие дозы, чем применяемые обычно при лечении депрессии. Для флуоксетина, например, обычные дозы составляют 60-80 мг в сутки, но могут использоваться и дозировки до 120 мг в сутки.

Пароксетин используется в начальной дозе 20 мг в сутки, а максимальная суточная доза может составить 40 мг (не более 60 мг).

Симптомы ОКР медленнее поддаются коррекции, чем симптомы большой депрессии. Каждый курс лечения должен продолжаться как минимум 12 недель. Кломипрамин в средней дозировке 180 мг в сутки (диапазон доз 100-250 мг в сутки) эффективен также при лечении трихотилломании (выдергивание волос) — состояния, относящегося к расстройствам обсессивно-компульсивного спектра. В том же самом исследовании дезипрамин³⁵ не проявил эффективности (Swedo et al., 1989).

Дисморфическое расстройство.

Дисморфическое расстройство, которое ранее относили к дисморфофобии или моносимптоматическому ипохондрическому психозу, клинически представляет собой озабоченность по поводу наличия у себя воображаемого физического дефекта. В прошлом для лечения данного расстройства применялись антипсихотические препараты, наиболее часто пимозид и галоперидол, которые приводили лишь к незначительному улучшению. В последнее время применяются СИОЗС в высоких (как при ОКР) дозах.

Посттравматическое стрессовое расстройство.

После чрезвычайных стрессовых событий, таких как изнасилование, насилие с унижением личности или участие в боевых действиях, может развиваться посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Клинически ПТСР проявляется в виде ночных кошмаров на тему травматического события, усиленного рефлекса испуга, внезапного переживания травматического события вновь (флэшбэк) и избеганием объектов или ситуаций, которые напоминают об этом событии. Подобные симптомы могут вызывать социальную дезадаптацию и вести к дальнейшему ухудшению состояния в виде развития вторичного избегающего поведения и депрессии. Абсолютно эффективных препаратов для лечения основных симптомов ПТСР не существует, но СИОЗС (особенно флуоксетин и пароксетин) оказывают стабильное симптоматическое улучшение. Эти препараты могут использоваться в комбинации с психосоциальными методами терапии. Иногда частичное или существенное улучшение развивается на фоне приема других антидепрессантов, таких как ИМАО и нефазодон.

быть скорректировано путем назначения дофаминблокаторов. Вместе с тем вызываемая нейрорептиками экстрапирамидная симптоматика может усилить моторные нарушения. Поэтому в последние годы все чаще рекомендуется применять атипичные антипсихотики (прежде всего, рисперидон в дозах 2-4 мг/сут), причем как при ОКР в чистом виде, так и при шизообсессивном варианте ОКР у больных с шизотипическим расстройством личности или малопрогрессирующей шизофренией. — *Прим. ред.*]

³⁵ Дезипрамин обладает преимущественно норадренергической активностью. Этим обосновывается гипотеза, что в патогенезе расстройств обсессивно-компульсивного спектра главную роль играет дефицит серотонинергической активности. — *Прим. ред.*

Социальная фобия (социальное тревожное расстройство).

Социальная фобия определяется как стойкий страх ситуаций, в которых пациент чувствует себя открытым для всеобщего внимания или унижения. В некоторых работах показано, что ИМАО, особенно фенелзин и транилципромин, могут редуцировать эти страхи и вторичное избегающее поведение (см. раздел 5). В недавних исследованиях установлена эффективность СИОЗС при социальном тревожном расстройстве; при этом первым препаратом, получившим разрешение на клиническое применение в США по этому показанию, был пароксетин. Специфическая когнитивно-поведенческая терапия также является эффективной в качестве монотерапии или в комбинации с психофармакотерапией, однако количество подготовленных специалистов в этой области невелико. В сложных случаях СИОЗС могут применяться в комбинации с клоназепамом, также доказавшим свою эффективность при социальной фобии.

Булимия.

В некоторых открытых и контролируемых исследованиях было одобрено использование для лечения булимии СИОЗС (наиболее изучен флуоксетин), ТЦА и ИМАО. Учитывая импульсивность данных пациентов, а также опасность нарушения пищевого режима на фоне приема ИМАО, их следует использовать лишь у резистентных к терапии больных, которые согласны на лечение. Эффективным может быть также бупропион, но его использование при данном расстройстве не рекомендовано вследствие более высокой вероятности развития судорожных припадков. Антидепрессанты эффективны при частых перееданиях, рвоте и прочих симптомах, а также при сверхценном отношении к еде. В мультицентровом плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании применения флуоксетина при булимии эффект при дозировке в 60 мг/сут был выше, чем при дозе в 20 мг/сут, которая, в свою очередь, была эффективнее плацебо. Подобные данные и клинические наблюдения убеждают в том, что при лечении булимии требуются более высокие дозы СИОЗС, чем используемые обычно при депрессии. Вследствие того, что высокие дозы СИОЗС безопаснее и переносятся лучше, чем высокие дозы циклических антидепрессантов, препараты этой группы представляют собой средство первого выбора при лечении булимии. Хотя у некоторых больных, положительно отреагировавших на терапию антидепрессантами, имелись депрессивные симптомы, у многих пациентов таковых не было. В большинстве случаев фармакотерапия должна быть частью комплексной лечебной программы.

При лечении нервной анорексии антидепрессанты значительно менее эффективны, чем при булимии, хотя наличие в анамнезе нервной анорексии не влияет на эффективность антидепрессантов при лечении булимии в последующем.

Дефицит внимания и гиперактивность у детей и подростков.³⁶

Гиперактивность или дефицит внимания начинается в детском возрасте с трудностей в концентрации внимания, импульсивности и повышенной гиперактивности. Хотя данное состояние наиболее эффективно лечится психостимуляторами³⁷ (см. раздел 6), существуют данные об эффективности бупропиона. В контролируемых исследованиях было обнаружено, что имипрамин и дезипрамин эффективны при лечении поведенческих и когнитивных нарушений, связанных с дефицитом внимания. Имипрамин и дезипрамин использовались в дозах от 2 до 5 мг/кг/сутки. Преимуществами антидепрессантов являются стойкий эффект и прием суточной дозы один раз в день. Основным недостатком ТЦА является их более высокая токсичность (например, антихолинергические и кардиотоксические эффекты и отдельные случаи необъяснимой внезапной смерти у детей). Учитывая высокие цифры коморбидных аффективных и тревожных расстройств, при дефиците внимания могут быть полезны также СИОЗС.

³⁶ В МКБ-10 — гиперкинетические расстройства (нарушение активности и внимания). — *Прим. ред.*

³⁷ Применение психостимуляторов по этим показаниям не разрешено в России. — *Прим. ред.*

Хронические болевые синдромы.

Трициклические антидепрессанты оказались достаточно эффективными при различных хронических болевых синдромах, даже при отсутствии диагностируемой большой депрессии и зачастую в меньших дозах, чем те, что используются при депрессии. Например, при лечении нейропатической боли анальгетический эффект amitriptyline обнаруживался при его более низком уровне в крови, чем необходимо для развития антидепрессивного эффекта, и наступал раньше (через 1-2 недели лечения), чем ожидался собственно антидепрессивный эффект. В исследованиях у животных имипрамин и amitriptyline продемонстрировали способность потенцировать морфиную анальгезию и проявили собственный анальгетический эффект.

В клинической практике ТЦА используются при лечении хронических болевых синдромов, особенно при нейропатических болях (например, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии или невралгии тройничного нерва). У больных с головными болями напряжения, болями в спине и прочими хроническими болями в некоторых случаях эмпирически была обнаружена эффективность ТЦА. Наиболее широко при лечении хронических болевых синдромов используются имипрамин и amitriptyline. В одном исследовании было показано, что дезипрамин по эффективности эквивалентен amitriptyline. В том же исследовании флуоксетин оказался неэффективен. Вследствие предпочтительного спектра побочных эффектов лечение следует начинать с дезипрамина. При неэффективности можно попытаться назначить имипрамин, amitriptyline или даже кломипрамин. Из числа новых антидепрессантов в отношении лечения хронических болевых синдромов представляют интерес мirtazapine и nefazodone.

Исследовалась также возможность применения ТЦА (особенно amitriptyline) для профилактики мигрени, но результаты были неоднозначны. Хотя в некоторых исследованиях было обнаружено, что amitriptyline превосходит плацебо, он оказался менее эффективен, чем β -блокатор пропранолол. Эффекты применения СИОЗС при головных болях также различны: у некоторых пациентов отмечается облегчение состояния, у других — ухудшение симптоматики.

Выбор антидепрессанта.

В настоящее время практикующему врачу доступно значительное число различных антидепрессантов (табл. 3.3), включая СИОЗС, ТЦА и родственные им соединения, ИМАО и прочие препараты (бупропион, венлафаксин, nefazodone, mirtazapine, reboksetin и trazodone).

Таблица 3.3. Антидепрессанты (препараты и дозы)

Препарат	Дозировки лекарственных форм (мг)	Средняя доза (мг в сутки)	Интервал применяемых доз (мг/сутки)	Терапевтический уровень в плазме (нг/мл)
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:</i>				
Флуоксетин (Прозак, Фрамекс, Флоксэт и др.)	К, Т: 10, 20 ЖК: 20 мг/5мл*	20	5-80	
Флувоксамин	Т: 50, 100	150-200	50-300	

(Феварин*)				
Пароксетин (Паксил, Рексетин)	T: 20, 30	20	10-50	
Сертралин (Золофт, Стимулотон и др.)	T: 50, 100	100-150	50-200	
Циталопрам* (Ципрамил)	T: 20, 40	20	10-60	
<i>Циклические соединения:</i>				
Имипрамин (Мелипрамин и др.)	T: 10*, 25, 50* K: 75*, 100*, 125*, 150* Ин: 25 мг/2 мл	150-200	50-300	>225 ^a
Дезипрамин** (Петилил* и др.)	T: 10, 25, 50, 75, 150 K: 25, 50	150-200	50-300	>125
Амитриптилин (Саротен, Эливел, Амиксид* ^b и др.)	T: 10, 25, 50, 100*, 150* Ин: 10 мг/мл; 20 мг/мл	150-200	50-300	>120(?) ⁶
Нортиптилин** (Памелор и др.)	K: 10, 25, 50, 75 ЖК: 10 мг/5 мл	75-100	25-150	50-150
Миансерин* (Леривон)	T: 30	30-90	30-120	
Доксепин (Синекван и др.)	K: 10, 25, 50, 75, 100, 150 ЖК: 10 мг/мл	150-200	25-300	100-250 (?)
Тримипрамин** (Сурмонтил)	K: 25, 50, 100	150-200	50-300	
Протриптилин** (Вивактил)	T: 5, 10	15-40	10-60	
Мапротилин (Лудиомил)	T: 10, 25, 50, 75 Ин: 25 мг/5 мл	100-150	50-200	
Амоксапин** (Азендин)	T: 25, 50, 100, 150	150-200	50-300	
Кломипрамин (Анафранил, Клофранил и др.)	K: 10, 25, 50, 75* Ин: 25 мг/2 мл	150-200	50-250	
<i>Другие препараты:</i>				
Бупропион** (Велбутрин, Зибан)	T: 75, 100	200-300	100-450	
Венлафаксин (Эффексор, Эффектин-депо)	K: 75, 100	75-225	75-375	
Тразодон (Триттико,	T: 50, 75*, 100,	200-300	100-600	

Дезерил и др.)	150*, 300			
Нефазадон** (Серзон)		200-300	100-600	
Миртазапин* (Ремерон)	T: 15, 30, 45	30	15-60	
Милнаципран* (Иксел)	K: 25, 50	100	30-200	
Тиапентин* (Коаксил)	T: 12,5	37,5	12,5-50	
<i>Ингибиторы моноаминооксидазы:</i>				
Фенелзин** (Нардил)	T: 15	45-60	15-90	
Транилципромин** (Парнат)	T: 10	30-50	10-90	
Моклобемид* (Аурорикс)	T: 150, 300	300-600	150-900	
Пирлиндол* (Пиразидол)	T: 25, 50	150-300	50-400	

K, капсулы; Ин, инъекционные формы; ЖК, жидкий концентрат или раствор; T, таблетки.

а — сумма (имипрамин + дезипрамин).***

б — сумма (амитриптилин + нортриптилин).***

в — выпускается с хлордiazепоксидом

* Вставка редактора.

** Препарат или лекарственная форма не зарегистрированы в России.

*** Речь идет о суммарной концентрации в плазме крови принимаемого (первичного) препарата и его активного метаболита в стабильной фармакокинетической фазе. Для большинства антидепрессантов корреляция между концентрацией в крови и терапевтическим эффектом отсутствует.

Для успешного применения антидепрессантов требуется:

1. Правильный выбор пациентов согласно тщательной диагностической оценке.
2. Выбор препарата с приемлемым для данного пациента спектром побочных явлений.
3. Адекватные дозы.
4. Курс лечения должен длиться как минимум четыре, желательно шесть недель при лечении депрессии или панического расстройства и как минимум двенадцать недель при лечении ОКР.

Многие больные депрессией или паническим расстройством не достигают клинического улучшения вследствие неадекватного дозирования, короткой продолжительности лечения или сочетания данных факторов.

Как и в случае с антипсихотическими препаратами, врач не может детально знать все антидепрессанты, представленные на рынке. Врачу достаточно освоить применение нескольких препаратов с различным профилем побочных эффектов и механизмом действия. Наиболее важными доводами в пользу выбора того или иного препарата являются его эффективность при конкретном расстройстве и спектр побочных явлений. Эффективность доступных антидепрессантов при большой депрессии, включая различные ее подтипы, а также при других расстройствах описана в параграфе «Показания». Хотя различные классы антидепрессантов несколько различаются по эффективности лечения различных подтипов депрессии и ОКР, основным клинически значимым различием между антидепрессантами является спектр их побочных явлений. Все ТЦА и близкие к ним соединения (мапротилин и амоксапин) вызывают антихолинергические побочные эффекты и ортостатическую

гипотензию. Все они обладают кардиотоксичностью у предрасположенных больных или при передозировке (табл. 3.4). Определяя принципы лечения депрессии, эксперты сходятся во мнении, что препаратами первого ряда должно быть новое поколение антидепрессантов (например, СИОЗС), вследствие их безопасности и высокой переносимости, что важно при проведении длительной поддерживающей терапии. Хотя СИОЗС и венлафаксин в начале лечения могут вызывать возбуждение, бессонницу, тошноту, головную боль и сексуальную дисфункцию, тем не менее они легче переносятся больными, чем циклические соединения. ИМАО могут вызывать серьезные побочные эффекты, включая ортостатическую гипотензию, требуют соблюдения пищевого режима и могут взаимодействовать с другими препаратами.

Таблица 3.4. Сравнительные клинические характеристики антидепрессантов

Категория и препарат	Выраженность седативного эффекта	Выраженность антихолинергического эффекта	Способность вызывать ортостатическую гипотензию	Средняя доза для взрослых (мг/сутки)	Диапазон доз (мг/сутки)
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>					
Циталопрам	Низкая	Очень низкая	Очень низкая	20-40	20-80
Флуоксетин	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая	20	10-80
Пароксетин	Низкая	Низкая	Очень низкая	20	10-50
Сертралин	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая	100-150	50-200
Флувоксамин*	Низкая	Очень низкая	Очень низкая	150-200	50-300
<i>Другие антидепрессанты нового поколения</i>					
Бупропион	Отсутствует	Очень низкая	Очень низкая	300-450	200-450
Миртазапин	Высокая	Очень низкая	Очень низкая	30-45	15-45
Нефазодон**	Умеренная	Очень низкая	Умеренная	300-600	150-600
Ребоксетин	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая	8-10	4-12
Тразодон ^a	Высокая	Очень низкая	Высокая	150-400	150-600
Венлафаксин	Низкая	Очень низкая	b	75-225	75-375
Милнаципран*	Отсутствует	Очень низкая	Очень низкая	100	50-200
Тианептин*	Низкая	Очень низкая	Очень низкая	37,5	12,5-50
<i>Трициклические и родственные циклические соединения^c</i>					
Амитриптилин	Высокая	Очень высокая	Высокая	150-200	75-300
Амоксапин**	Низкая	Умеренная	Умеренная	150-200	75-300

Кломипрамин	Высокая	Высокая	Высокая	150-200	75-250
Дезипрамин	Низкая	Умеренная (самая низкая из ТЦА)	Умеренная	150-200	75-300
Доксепин	Высокая	Высокая	Умеренная	150-200	75-300
Имипрамин	Умеренная	Высокая	Высокая	150-200	75-300
Мапротилин	Умеренная	Низкая	Умеренная	150-200	75-250
Нортриптилин**	Умеренная	Умеренная	Самая низкая из ТЦА	75-100	40-150
Протриптилин**	Низкая	Высокая	Низкая	30	15-60
Тримипрамин**	Высокая	Умеренная	Умеренная	150-200	75-300
<i>Ингибиторы моноаминооксидазы</i>					
Изокарбоксазид* *	—	Очень низкая	Высокая	30	20-60
Фенелзин**	Низкая	Очень низкая	Высокая	60-75	30-90
Транилципромин **	—	Очень низкая	Высокая	30	20-90
Пирлиндол* (Пиразидол)	Низкая	Низкая	Низкая	150-300	50-400

а — Тразодон связан с развитием сердечных аритмий и приапизма.

б — Венлафаксин вызывает у некоторых пациентов дозозависимое повышение артериального давления.

с — Все трициклические и родственные соединения обладают четко установленной аритмогенной способностью.

* — Вставка редактора. — *Прим. ред.*

** — Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

Врач общей практики должен уметь применять как минимум два СИОЗС и хотя бы один из прочих антидепрессантов последнего поколения. Вследствие того что психиатры часто привлекаются к лечению тех пациентов, которые не отреагировали на начальную терапию, они должны владеть более широким спектром препаратов, включая новые антидепрессанты, ТЦА и ИМАО. Далее приведены основные принципы выбора антидепрессанта:

1. Целесообразно применять тот препарат, который хорошо помогал и переносился в прошлых эпизодах.

2. Для лучшего обеспечения соблюдения больным режима терапии следует избегать препаратов с высокой антихолинергической активностью (например, амитриптилина, протриптилина). (Вследствие высокой эффективности клломипрамина при лечении ОКР и тяжелой депрессии он используется, несмотря на свою высокую антихолинергическую активность.)

3. У пациентов с ранней бессонницей некоторые врачи все еще предпочитают применение на ночь седативных трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина). Во избежание антихолинергических и кардиоваскулярных побочных эффектов с целью коррекции сна лучше назначать миртазапин и нефазодон, рассчитывая на то, что их дневная седация со временем уменьшится. Альтернативу седативным антидепрессантам может представлять **временное** назначение бензодиазепинов или других гипнотических средств в комбинации с СИОЗС. При этом расчет делается на последующее уменьшение дозы и отмену гипнотических препаратов после облегчения симптомов депрессии. Седативный трициклический

антидепрессант амитриптилин долго пользовался популярностью среди врачей, но в силу своего антихолинергического действия, самого сильного среди ТЦА, он не должен быть препаратом первого выбора. У trazодона антихолинергические побочные эффекты отсутствуют. Препарат обладает сильным седативным эффектом, но его эффективность в качестве монотерапии при депрессии остается под вопросом. Тразодон иногда применяется вместо бензодиазепинов (в дозе 50-300 мг на ночь) для лечения ранней бессонницы у пациентов с депрессией, получающих СИОЗС. У большинства депрессивных больных сон со временем улучшается на фоне лечения любым эффективным антидепрессантом, даже не обладающим седативным эффектом (при условии, что бессонница связана с депрессией). При применении седативных препаратов, наряду с их полезными свойствами, могут длительно сохраняться и побочные эффекты, негативно влияющие на повседневную деятельность и соблюдение режима терапии.

4. Большинство ТЦА производится в виде генериков, которые имеют минимальную стоимость. Однако при рассмотрении прочих прямых и косвенных затрат на лечение, экономические преимущества препаратов первых поколений исчезают.

5. Пациентам, желающим избежать седации, обычно подходят СИОЗС, но наименьшим седативным действием обладают бупропион, ребоксетин и венлафаксин. Среди ТЦА наименьшее седативное воздействие оказывают дезипрамин и нортриптилин.

6. У пожилых пациентов, особенно страдающих запорами или глаукомой, а также у мужчин с аденомой предстательной железы следует применять препараты с минимальными антихолинергическими свойствами, такие как СИОЗС и прочие новые средства. Среди ТЦА наименьшим, но все равно значительным антихолинергическим эффектом обладают дезипрамин и нортриптилин.

7. СИОЗС, бупропион, мirtазапин, ребоксетин и венлафаксин обычно не вызывают ортостатическую гипотензию, в то время как прием ТЦА и ИМАО часто сопровождается ее развитием. Некоторое понижение артериального давления может развиваться при приеме trazодона и в меньшей степени нефазодона. Нортриптилин имеет преимущество над остальными ТЦА в силу своей относительно меньшей способности вызывать ортостатическую гипотензию. С применением ТЦА связывают также редкие случаи развития артериальной гипертензии. У небольшого процента пациентов гипертензия может развиваться также после приема высоких доз венлафаксина.

8. У пациентов с заболеваниями сердца, а также с нарушением проводимости следует избегать назначения ТЦА, вследствие их хинидиноподобных свойств.

9. У пациентов с эпилепсией может развиваться первичное депрессивное расстройство или вторичная депрессия. Так как все ТЦА и близкие к ним препараты, а также бупропион могут снижать порог судорожной готовности, предпочтительно применять СИОЗС или другие новые препараты. При использовании комбинации любого антидепрессанта с антиконвульсантом врач должен быть готов к возможным фармакокинетическим взаимодействиям.

10. Большинство антидепрессантов могут вызывать или отягощать сексуальную дисфункцию. ТЦА связаны, главным образом, с эректильной дисфункцией у мужчин. СИОЗС, венлафаксин и ИМАО наиболее часто вызывают задержку оргазма или аноргазмию у мужчин и у женщин. (Данный побочный эффект может оказаться полезным у мужчин с преждевременной эякуляцией.) Может иметь место также снижение либидо. Тразодон связан с развитием тяжелого, но редко возникающего приапизма у мужчин. Бупропион, нефазодон, ребоксетин и мirtазапин реже других антидепрессантов вызывают сексуальные нарушения.

11. До сих пор применяются два циклических соединения, которые мы использовать не рекомендуем. Мапротилин обладает высоким риском развития судорожных припадков в дозах свыше 200 мг в сутки, а иногда при меньших дозах. Это ограничивает возможность назначения препарата в адекватных терапевтических дозах. Амоксапин обладает нейролептическим эффектом, что делает его прием аналогичным применению комбинации нейролептика и антидепрессанта, но врач при этом не может контролировать их соотношение. В дополнение к этому, при приеме амоксапина развиваются такие нейролептические побочные эффекты, как акатизия, которые чрезмерно осложняют терапию.

12. Комбинированные препараты, такие как сочетание ТЦА и нейролептика или ТЦА и бензодиазепинового производного, не рекомендуются, так как они не позволяют индивидуально дозировать компоненты препарата.

13. Большинство пациентов с депрессией имеют одно или более коморбидное расстройство, которое должно влиять на выбор препарата в начале лечения. Препарат, применяемый в начале лечения, должен быть эффективен как для лечения коморбидного расстройства, так и для терапии депрессии (как, например, в случае СИОЗС при ОКР или бупропиона при дефиците внимания).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Как только в конце 1960-х годов был предложен механизм специфического нейронального захвата серотонина в ЦНС, появилось новое направление поиска антидепрессантов.

В начале 1970-х годов была разработана технология, позволяющая осуществлять скрининг молекул, которые могли бы селективно ингибировать обратный захват серотонина.

В 1972 году была продемонстрирована способность флуоксетина вызывать селективное угнетение обратного захвата серотонина в синапсоммах крыс.

В декабре 1987 года данный препарат был одобрен для применения в США. Он явился первым представителем новой группы антидепрессантов, включающей также сертралин, пароксетин, циталопрам и флувоксамин.³⁸ Влияние этой группы препаратов на лечение депрессии трудно переоценить. Например, флуоксетин принимали более 30 миллионов человек. Успех СИОЗС основывался, главным образом, на отсутствии тяжелых побочных эффектов, свойственных циклическим антидепрессантам. Отсутствие антихолинергического, антигистаминергического, анти- α -адренергического и кардиотоксического эффектов, увеличения веса и потенциальной летальности при передозировке обусловили широкое признание этих препаратов как пациентами, так и врачами. Более мягкий спектр побочных эффектов сделал возможным назначение пациентам адекватных терапевтических доз как в остром состоянии, так и при длительной терапии и освободил врачей от необходимости корректировать дозу, а пациентов — от необходимости терпеть постоянное наличие неприятных и опасных побочных эффектов.

СИОЗС также не лишены побочных эффектов, но эти побочные явления переносятся легче, чем при приеме ТЦА. Некоторые пациенты совершенно не испытывают дискомфорта, связанного с ежедневным приемом медикаментов. Побочные явления СИОЗС включают в себя изредка возникающие в начале лечения тревогу и возбуждение, тошноту и прочие гастроинтестинальные симптомы, головные боли при кратковременной терапии и сексуальную дисфункцию и временами возникающую апатию при длительной терапии. Снижение либидо, задержка эякуляции или аноргазмия возникают примерно у трети или более пациентов, получающих СИОЗС. Хотя данные побочные эффекты иногда исчезают самопроизвольно, часто они присутствуют на протяжении длительного времени. При наличии сексуальной дисфункции в качестве альтернативы переходу на препарат другого класса приводятся единичные случаи использования разрекламированных антидотов, включая йохимбин (в дозах от 2,7 мг до 5,4 мг три раза в день), амантадин (100-200 мг/в день), ципрогептадин (4-8 мг/в день, хотя существует риск временной утраты антидепрессивного эффекта), добавление антидепрессантов, не вызывающих сексуальную дисфункцию, например, бупропиона, мirtазапина или нефазодона, бупирона, гингко билоба, холинергических средств и даже стимуляторов. Хотя вышеописанные побочные явления свойственны всей группе СИОЗС, некоторые пациенты переносят один серотонинергический антидепрессант лучше другого или

³⁸ Флувоксамин появился в Европе раньше флуоксетина и фактически был первым селективным серотонинергическим антидепрессантом. В настоящее время в России зарегистрирован препарат эсциталопрам (ципролекс) — левовращающий изомер циталопрама, обладающий большей селективностью действия, лучшей переносимостью и некоторыми преимуществами в клинической эффективности. — *Прим. ред.*

побочный эффект исчезает при переводе на другой СИОЗС. Например, число случаев сексуальной дисфункции, развивающейся при приеме пароксетина, выше по сравнению с другими СИОЗС. Хотя для СИОЗС нехарактерно вызывать увеличение веса, особенно при краткосрочном приеме, при длительном применении может отмечаться некоторое увеличение массы тела. Среднее повышение массы тела в первые месяцы лечения пароксетином выше, чем при приеме сертралина или флуоксетина. Вероятность значительного увеличения веса (более 7% от исходного) при длительном приеме пароксетина также выше, чем при прочих СИОЗС. Большинство пациентов, курс лечения которых одним из СИОЗС в прошлом оказался неудачным вследствие непереносимости препарата, в дальнейшем успешно лечатся другим СИОЗС.

Уровень СИОЗС в плазме не обнаруживает корреляции с клинической эффективностью. Следовательно, контроль препарата в крови может применяться лишь для подтверждения приема препарата или для установления возможности безопасного начала терапии ИМАО после отмены СИОЗС.

Подготовка к назначению СИОЗС.

У любого пациента с вновь выявленной депрессией необходимо собрать медицинский анамнез, провести физикальное обследование и, если возможно, лабораторные исследования, такие как функциональные тесты щитовидной железы. Однако перед назначением СИОЗС никаких специальных медицинских тестов проводить нет необходимости. Важно подробно обсудить с пациентом наиболее частые побочные эффекты. Информирование пациента поможет ему понять возможные соматические симптомы и улучшит соблюдение режима терапии. Как и для всех антидепрессантов, в беседе с пациентом важно подчеркнуть, что терапевтическое улучшение развивается обычно лишь спустя несколько недель и что препараты неэффективны, если нарушать схему лечения и применять их только по мере необходимости.

Лекарственные взаимодействия с СИОЗС.

Учитывая сходную эффективность всех СИОЗС, для выделения препарата первого выбора внутри группы некоторые компании используют спектр лекарственных взаимодействий. Однако, принимая во внимание широкое применение СИОЗС, упоминания о клинически значимых лекарственных взаимодействиях с ними встречаются крайне редко. Если пациенты принимают медикаменты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются изоэнзимами, ингибируемыми СИОЗС, то лечащий врач должен осторожно подбирать подходящую дозу. Наиболее выраженную способность подавлять активность системы изоферментов цитохрома P450 *in vitro* имеет циталопрам. Цитохром P450 представляет наибольший интерес из ферментов, обуславливающих лекарственные взаимодействия психотропных средств (например, с ТЦА, антипсихотиками, β -блокаторами). Способностью подавлять активность цитохрома P450 обладают флуоксетин и его метаболиты, пароксетин, и несколько меньше сертралин. Однако при назначении любого СИОЗС следует помнить о возможности усиления терапевтических или токсических эффектов других одновременно назначенных препаратов, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 2D6. В частности, если СИОЗС назначаются в комбинации с ТЦА, то ТЦА необходимо применять в меньших дозах и следить за их уровнем в плазме крови. Учитывая высокую емкость системы цитохрома P450 3A3/3A4, угнетение активности этого изофермента СИОЗС не имеет серьезного значения, хотя флувоксамин и несколько меньше флуоксетин, могут в некоторой степени вызывать его ингибирование. Высокий уровень связывания СИОЗС с протеинами мало влияет на взаимодействие лекарственных средств, так как даже если другой препарат вытесняется с белка-переносчика, результатом является лишь метаболизация возросшего количества свободного препарата.

Применение у пожилых.

Пожилые пациенты в основном легче переносят побочные эффекты СИОЗС, чем антихолинергические и кардиоваскулярные побочные эффекты ТЦА и родственных им циклических соединений. Однако у пожилых людей может быть нарушен печеночный метаболизм, особенно так называемая 1-ая фаза реакции, которая включает

деметилирование и гидроксилирование. Эти процессы необходимы для метаболизма как СИОЗС, так и циклических антидепрессантов. Кроме того, может быть снижена функция почек и возрастает чувствительность органов-мишеней к эффектам антидепрессантов. В клиническом отношении это означает, что пожилые пациенты должны получать меньшие дозы в начале терапии; титрацию дозы следует проводить медленно, а максимальная терапевтическая дозировка должна быть меньше, чем у молодых больных. Учитывая широкое терапевтическое окно новых препаратов, в случаях, когда пациент хорошо переносит лечение, следует применять полноценные дозировки, прежде чем признавать лечение неудачным.

Применение при беременности.

Накоплено много данных о применении СИОЗС при беременности, хотя большая часть этой информации касается флуоксетина. В проспективном исследовании 128 беременных женщин в ходе первого триместра беременности принимали флуоксетин в дозе от 10 до 80 мг/в день (в среднем 25,8 мг). У них не было обнаружено увеличения частоты пороков развития в сравнении с группами женщин, принимающих ТЦА и препараты, не являющиеся тератогенами. Отмечена более высокая, хотя и статистически незначимая частота выкидышей у женщин, принимающих флуоксетин (13,5%) и ТЦА (12,2%), по сравнению с женщинами, принимавшими препараты, достоверно не обладающие тератогенным эффектом (6,8%). В этом исследовании не было установлено, является ли возрастание частоты выкидышей биологически значимым, и, если это так, то обусловлен ли данный факт приемом препаратов или связан с наличием депрессивного расстройства. Решение о продолжении антидепрессивной терапии должно приниматься индивидуально, однако, следует помнить о том, что последствия тяжелой нелеченой депрессии для здоровья матери и плода могут быть гораздо серьезнее неустановленного риска флуоксетина и ТЦА. Обширные данные по использованию флуоксетина при беременности согласуются с данными, полученными в эру трициклических антидепрессантов, о том, что эти препараты не обладают явным тератогенным эффектом. Последующие исследования детей, подвергавшихся *in utero* воздействию флуоксетина, также не обнаружили никаких признаков влияния флуоксетина на развитие плода. Тем не менее, если возможно, то следует сводить к минимуму применение при беременности любых препаратов и тщательно продумывать план терапии с использованием альтернативных методов лечения, таких как психотерапия (например, когнитивно-бихевиоральная терапия [КБТ]). В качестве безопасной альтернативы при тяжелых депрессиях представляется использование ЭСТ.

Отдельные препараты.

Все СИОЗС имеют сходные побочные эффекты и спектр эффективности. Однако существуют некоторые различия, заслуживающие отдельного обсуждения.

Флуоксетин

Флуоксетин обладает отчетливой эффективностью при большой депрессии. Существуют отдельные данные о том, что он может иметь некоторые преимущества (как и ИМАО) над ТЦА при лечении атипичной депрессии (данный аспект обсуждался выше). Остается неясным, являются ли СИОЗС столь же эффективными, как и ТЦА, при лечении наиболее тяжелых меланхолических депрессий. Учитывая широкий спектр расстройств настроения, а также тревожных и прочих расстройств, при которых СИОЗС эффективны, они могут рассматриваться не просто как антидепрессанты, а более широко. Например, флуоксетин в дополнение к своей эффективности при депрессии и ее подтипах имеет подтвержденную эффективность при ОКР, ПТСР, предменструальном синдроме и ПДР (предменструальном дисфорическом расстройстве), паническом расстройстве, социальной фобии и булимии. Прием флуоксетина обычно начинают с дозы 20 мг один раз в сутки, в основном утром, т. к. у некоторых пациентов он может оказывать активирующее действие. Впрочем, вероятность развития активации в начале лечения равна вероятности развития седации. Дозы свыше 20 мг могут приниматься одномоментно или разделяться на несколько приемов. Хотя начальный антидепрессивный эффект развивается обычно в течение 2-4 недель, для наступления ремиссии часто требуется 6-12 недель. По этой причине, а также учитывая период полураспада флуоксетина (2-4 дня в среднем для флуоксетина и 7-9 дней для его активного метаболита

норфлуоксетина), перед увеличением дозы целесообразно выждать не менее четырех недель.

Некоторые больные положительно реагируют на прием столь маленькой дозы, как 5 мг в сутки. Вследствие этого, пациенты с низкой толерантностью к развитию побочных эффектов флуоксетина в дозе 20 мг могут принимать капсулы по 10 мг, растворять содержимое капсулы в жидкости и затем принимать его дробно в более низких дозах, или принимать флуоксетин через день, что возможно, благодаря его длительному периоду полураспада. В качестве альтернативы пациент может быть переведен на другой СИОЗС. При ОКР и булимии могут потребоваться дозы флуоксетина от 60 до 80 мг/сут, но при депрессии адекватной дозировкой являются обычно 20-40 мг/сут. Использование минимально эффективных доз уменьшает выраженность побочных эффектов и, следовательно, улучшает соблюдение больным режима терапии. Существуют данные, что поддерживающая терапия может быть эффективна при приеме препарата в дозе 60-90 мг один раз в неделю. Флуоксетин был первым антидепрессантом, доказавшим свою эффективность у детей и подростков.

Побочные эффекты флуоксетина наиболее часто развиваются в начале лечения и проявляются в виде ажитации, напоминающей акатизию, и бессонницы. Если симптомы острые, стойкие и тяжело переносятся больным, то может потребоваться снижение дозировки либо временное назначение β -адреноблокаторов или бензодиазепинов. Существуют данные, что для коррекции нарушений, возникающих в начале лечения флуоксетином, особенно эффективен клоназепам в дозе 0,25-0,5 мг два раза в день. Тразодон в дозе 50 мг на ночь превосходил плацебо по способности корригировать бессонницу, вызванную СИОЗС или бупропионом. Альтернативой является использование клоназепама в дозе 0,5-1,0 мг на ночь. Некоторые пациенты, получающие флуоксетин в комбинации с тразодоном, жалуются на утрату ясности мышления. У незначительной части пациентов, получающих флуоксетин, может развиваться дневная седация. И у мужчин, и у женщин нередко отмечается сексуальная дисфункция, наиболее часто в виде задержанной эякуляции и аноргазмии. У некоторых пациентов данные симптомы могут явиться причиной прекращения приема препарата. В отличие от циклических антидепрессантов, флуоксетин не склонен вызывать увеличение веса; у некоторых пациентов, особенно получающих высокие дозы, может иметь место потеря веса. У пациентов с биполярным расстройством флуоксетин может ускорять переход в манию. Прочие побочные эффекты включают тошноту, головную боль и диарею.

Следует помнить о потенциальных лекарственных взаимодействиях, так как они могут отмечаться на протяжении нескольких недель после прекращения терапии вследствие длительного периода полувыведения активного метаболита флуоксетина-норфлуоксетина. Флуоксетин не должен назначаться одновременно с ИМАО; более того, после отмены флуоксетина должно пройти не менее пяти недель до начала применения ИМАО. Вместе с тем длительный период полувыведения способствует смягчению симптомов, возникающих при резкой отмене препарата, что часто бывает при использовании других СИОЗС. Данные симптомы включают головокружение, бессонницу, тошноту, гриппоподобные явления или повторное появление депрессивных или тревожных симптомов.

Основным преимуществом флуоксетина и прочих СИОЗС, а также других новых препаратов, является намного меньшая опасность при передозировке по сравнению с циклическими антидепрессантами или ИМАО.

Сертралин

Сертралин, подобно флуоксетину, является СИОЗС, эффективным при лечении большой депрессии. Сертралин столь же эффективен при паническом расстройстве, ОКР, социальной фобии, дистимии и атипичных депрессивных расстройствах. При применении сертралина в общей практике его эффективность и побочные эффекты сходны с другими СИОЗС. Период полувыведения сертралина короче, чем у флуоксетина и составляет примерно 25 часов; в результате его метаболизма образуется менее активный метаболит, период полувыведения которого составляет 60-70 часов.

Прием сертралина начинают с дозы 50 мг в сутки, рассчитывая поднять ее у соматически здоровых больных как минимум до 100 мг в сутки. Дозы могут варьировать от 50 мг до 200 мг в сутки, причем принимать их можно как

одномоментно, так и дробно. В сравнении с флуоксетином сертралин более склонен вызывать появление гастроинтестинальных симптомов (тошнота, диарея и симптоматика со стороны верхних отделов пищеварительного тракта); при этом симптомы активации менее выражены. Подобно флуоксетину, при приеме сертралина отсутствуют антихолинергические и кардиоваскулярные побочные эффекты, характерные для циклических антидепрессантов. Он значительно менее опасен при передозировке по сравнению с циклическими антидепрессантами и ИМАО. Сертралин не вызывает увеличение веса тела. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты включают в себя тошноту, диарею, ажитацию и сексуальную дисфункцию (задержку эякуляции у мужчин и аноргазмию у мужчин и у женщин). Сертралин может провоцировать манию при биполярном расстройстве.

Сертралин не следует использовать в комбинации с ИМАО. Рекомендуемая пауза перед назначением ИМАО — 14 дней. Иногда сертралин предпочитают вследствие промежуточного периода полувыведения и относительно благоприятного спектра взаимодействий с другими препаратами. Оптимальная суточная доза при лечении депрессии составляет 100 мг или выше в сутки.

Пароксетин

Пароксетин был третьим СИОЗС, рекомендованным к применению при большой депрессии в США, и первым препаратом, одобренным к применению при паническом расстройстве. В соответствии с подобными показаниями, основными потребителями пароксетина являются пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами, хотя в клинических исследованиях этого контингента больных не было выявлено различий по эффективности между отдельными СИОЗС. При лечении наиболее тяжелых случаев меланхолической депрессии относительная эффективность пароксетина, как и других СИОЗС, по сравнению с ТЦА остается под вопросом (например, в одном исследовании была показана большая эффективность кломипрамина). Эта находка скорее отражает эффективность кломипрамина у данной категории больных, чем относится ко всей группе ТЦА. Спектр применения пароксетина схож с таковым у прочих СИОЗС, и он высокоэффективен в высоких дозах у пациентов с ОКР и социальной фобией.

Отсутствие у пароксетина активных метаболитов позволяет уменьшить риск побочных эффектов при лекарственном взаимодействии.

Лечение пароксетином начинают с 20 мг, доза принимается утром в один прием; у пожилых пациентов, а также у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени и почек начальная доза должна составлять 10 мг в сутки. У пациентов без терапевтического эффекта в течение 4 недель доза может быть увеличена до 50 мг в сутки или до 40 мг в сутки у пожилых. При паническом расстройстве эффективны дозы до 60 мг в сутки.

Профиль побочных явлений пароксетина схож с другими СИОЗС. У некоторых больных несколько более выражен седативный эффект. Тревога и нарушения сна отмечаются редко. Пароксетин более склонен вызывать запоры, чем другие СИОЗС, предположительно вследствие своего вторичного антихолинергического действия. Прочие побочные эффекты схожи с таковыми у других СИОЗС и включают бессонницу или сонливость, тошноту, астению, тремор, а также задержку эякуляции или аноргазмию, возможны как уменьшение, так и увеличение веса. Как и у прочих СИОЗС с относительно более коротким периодом полувыведения, при резком прекращении приема препарата может возникать синдром отмены. Возможно, это связано с нелинейной кинетикой (пароксетин является субстратом и ингибитором цитохрома P450 2D6; в связи с этим в очень высоких дозах — свыше 60 мг — он подавляет свой собственный метаболизм). Поэтому прекращение длительного лечения следует производить постепенно, медленно уменьшая дозу. Пароксетин, как и другие СИОЗС, способен потенцировать действие антикоагулянтов, таких как варфарин, что предполагает необходимость пристального контроля за состоянием этих пациентов. Пароксетин не следует назначать одновременно с ИМАО; при переходе с пароксетина на ИМАО следует выдержать паузу в 14 дней.

Циталопрам

Циталопрам был представлен на американский рынок в конце 1998 года, хотя к тому времени он уже широко применялся по всему миру. Как наиболее селективный из СИОЗС (отсутствие значимых фармакодинамических воздействий, кроме ингибции переносчика серотонина), он имеет наиболее благоприятный спектр побочных

эффектов среди всех СИОЗС. При приеме циталопрама редко отмечаются тревога и бессонница; наиболее частым побочным эффектом является тошнота, но как и при применении других СИОЗС, в течение нескольких дней она проходит. Показания к назначению циталопрама такие же как и для остальных СИОЗС, включая паническое расстройство и ОКР. Риск возникновения лекарственных взаимодействий при приеме циталопрама самый низкий среди всех СИОЗС, вследствие его минимального воздействия на систему цитохрома P450. Циталопрам имеет средний период полувыведения (свыше 30 часов), что в совокупности с линейной кинетикой позволяет в большинстве случаев избежать осложнений при отмене препарата по сравнению с медикаментами, имеющими более короткий период полувыведения. В отношении частоты развития сексуальной дисфункции циталопрам не отличается от других СИОЗС.

Используемые дозы циталопрама колеблются в диапазоне от 20 до 60 мг, причем наивысшие дозы применяются при лечении ОКР. Прием циталопрама начинают обычно с однократной дозы в 20 мг, однако в случае появления тошноты доза может быть снижена до 10 мг. Адекватной антидепрессивной дозой для одних пациентов является 20 мг, другим пациентам может потребоваться 40 мг. Пожилые больные с депрессивным расстройством переносят циталопрам хорошо, и суточная доза циталопрама для данной категории пациентов составляет обычно 20-40 мг.

На признание циталопрама в США первоначально негативно повлияло мнение о его кардиотоксичности и опасности при передозировке. Мнение о кардиотоксичности циталопрама было основано на наблюдении за длительным приемом собаками высоких доз препарата. Оказалось, что собаки имеют особый вид ткани и, следовательно, данный побочный эффект отсутствует у людей. Редкие случаи летального исхода при приеме очень высоких доз описаны для всех СИОЗС и не являются отличительной особенностью циталопрама.

Флувоксамин

Хотя флувоксамин был введен в США с пометкой о его использовании лишь при ОКР, данные клинических исследований и клинический опыт позволяют предположить, что по спектру эффективности он сходен с остальными СИОЗС, включая эффективность при депрессии. Лечение обычно начинают с однократного назначения 50 мг, затем наращивают до обычной терапевтической дозировки 150-250 мг/сут. Период полувыведения составляет 15 часов. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, рвота (чаще, чем у других СИОЗС), головные боли, а также бессонница или седация. Вероятно, он способен вызывать сексуальную дисфункцию, но менее выраженную, чем у других СИОЗС. Флувоксамин может вступать во взаимодействия с некоторыми препаратами, вследствие способности подавлять изоэнзимы цитохрома P450 1A2, 2C9 и 3A4. Как и для прочих СИОЗС, следует избегать комбинации с препаратами ИМАО.

Стратегии потенцирования действия СИОЗС и комбинированной терапии.

Значительному числу больных, у которых при первом курсе лечения адекватными дозами антидепрессантов не была достигнута полная ремиссия, а также тем пациентам, у которых улучшения не отмечалось вовсе или полученный эффект исчезал на этапе стабилизирующей или поддерживающей терапии, требуется проведение следующего курса. В то время как у некоторых больных эффективным будет увеличение дозы или замена препарата, многие врачи, вместо этого, используют стратегию потенцирования или комбинирования. Хотя обычной целью потенцирования или комбинирования является развитие у парциальных респондеров или нонреспондеров полноценного эффекта или ремиссии, в некоторых случаях данные методики применяются для более быстрого достижения эффекта, то есть для сокращения латентного периода действия антидепрессанта. Вследствие того что стратегии потенцирования и комбинирования действуют быстро (в течение дней, а не недель), они экономят время больного и уменьшают дистресс, связанный с постепенным увеличением дозы и началом нового лечения. Многие излюбленные врачами методики пока не подкреплены опубликованными клиническими исследованиями, но в настоящее время в США проводится много исследований, направленных на проверку этих методик. Ниже приведен краткий обзор наиболее часто используемых стратегий.

Литий

Литий комбинируется с антидепрессантами в двух основных случаях: (а) лечение острой депрессии в рамках биполярного расстройства для профилактики перехода в манию и (б) усиление антидепрессивного ответа. Ранее была хорошо изучена и одобрена комбинация лития с ТЦА. Присоединение лития у больных, резистентных к терапии СИОЗС, ТЦА или ИМАО (обычный уровень в плазме крови 0,4 мэкв/л или выше), примерно в половине случаев вызывает улучшение состояния в течение от нескольких дней до нескольких недель лечения. Стратегия потенцирования СИОЗС литием не столь распространена, как в случае с ТЦА; некоторые данные убеждают в том, что эффект при комбинации лития с ТЦА — более выраженный и стойкий, чем с СИОЗС (более расширенное обсуждение приведено в разделе 4).

L-трийодтиронин

Другой хорошо изученной стратегией лечения больных с частичным эффектом ТЦА является использование Т₃ (25-50 мкг в сутки). Большинство респондеров имели нормальную функцию щитовидной железы. Респондерами чаще были женщины с выраженной утомляемостью и психомоторной заторможенностью. Улучшение наступает обычно в течение 2 недель, а максимальный эффект развивается в течение 4 недель. Врачи редко проводят потенцирование терапии СИОЗС L-трийодтиронином, предпочитая другие комбинации.

Присоединение второго антидепрессанта

Наблюдение за больными, переводимыми с ТЦА на СИОЗС (вследствие недостаточной эффективности), показало, что в ответ на комбинацию этих препаратов может развиваться выраженное улучшение. Это привело к попыткам присоединения низких доз таких ТЦА, как дезипрамин или нортриптилин, частичным респондерам или нонреспондерам на СИОЗС. Эта комбинация применяется в клинической практике для борьбы с резистентностью или утратой эффекта СИОЗС (ТЦА назначают, начиная с малых доз (10 мг), и доводят до 75 мг). Другое наблюдение указывает на возможность развития более быстрого антидепрессивного эффекта у некоторых больных при приеме комбинации флуоксетина и дезипрамина.³⁹ Несмотря на низкие дозировки ТЦА, применяемые при данной методике, рекомендован контроль за уровнем ТЦА в плазме. В противном случае у некоторых пациентов вследствие подавления СИОЗС печеночного метаболизма ТЦА могут возникать высокие и, возможно, токсические уровни ТЦА в плазме. В последние годы, однако, эта методика все чаще уступает место комбинации СИОЗС с новыми препаратами. Например, присоединение бупропиона к СИОЗС, первоначально применяемое для уменьшения сексуальной дисфункции, проявило себя как образец эффективного антидепрессивного лечения. Используемые дозировки бупропиона колеблются от 100 мг в сутки до полноценной антидепрессивной дозы. Случаи развития судорожных припадков при применении данной комбинации препаратов редки. Основными побочными явлениями, ограничивающими применение, являются перевозбуждение и бессонница. Комбинация СИОЗС с бупропионом эффективна также при апатии, вызванной СИОЗС, коморбидном расстройстве активности внимания у детей и подростков, а также сексуальной дисфункции. Присоединение к СИОЗС миртазапина также усиливает антидепрессивный эффект, иногда помогает при сексуальной дисфункции и улучшает сон. Значительный интерес представляет также возможность ребоксетина, селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, в комбинации с СИОЗС форсировать развитие антидепрессивного эффекта и повышать активность и мотивацию у больных. Никогда не следует комбинировать ИМАО с СИОЗС или кломипрамином из-за высокого риска токсического действия на ЦНС (так называемого серотонинового синдрома) и летального исхода.

Прочие стратегии потенцирования и комбинирования

С целью повышения эффективности терапии в клинической практике к СИОЗС добавлялось множество систематически неисследованных фармакологических агентов (психостимуляторы, агонисты дофамина и буспирон). Хотя психостимуляторы могут увеличивать уровень антидепрессантов в плазме, улучшение состояния больных, скорее, связано с усилением дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии. Эффективные дозы психостимуляторов определялись обычно

³⁹ Дезипрамин является достаточно мощным и селективным норадренергическим антидепрессантом. — *Прим. ред.*

эмпирическим путем. Типичные дозировки для декстроамфетамина варьируют в диапазоне от 2,5 до 10 мг два раза в сутки и для метилфенидата от 10 мг два раза в сутки до 20 мг три раза в сутки. Случаев злоупотребления психостимуляторами при данном методе отмечено не было, тем не менее следует проявлять осторожность при лечении пациентов с наличием в анамнезе случаев злоупотребления кокаином или стимуляторами. Кроме того, не рекомендуется применять психостимуляторы у тех пациентов, у которых в период лечения СИОЗС отмечаются ажитация и бессонница. Некоторые врачи пользуются другими клиническими методиками, основывающимися на возможном позитивном эффекте потенцирования дофаминергических механизмов. С этой целью применяются бромокриптин и перголид. Описано несколько случаев усиления антидепрессивного эффекта амантадином, и особенно прамипексолом, но систематизированные данные, доказывающие их эффективность, отсутствуют. Контролируемые исследования потенцирования действия антидепрессантов бупропионом принесли противоречивые результаты. Препарат, по-видимому, обладает способностью ускорять и усиливать эффект СИОЗС. Атипичный β -блокатор пиндолол вследствие своего антагонизма к 5-HT_{1A}-рецепторам способен усиливать серотонинергическую активность и, следовательно, усиливать действие СИОЗС. В дозе 2,5-5 мг три раза в сутки этот препарат может ускорять развитие антидепрессивного эффекта у некоторых пациентов, но его эффективность у резистентных больных является сомнительной.

Интересно, что значительное число комбинаций с антидепрессантами потенциально способны уменьшить сексуальную дисфункцию, вызываемую СИОЗС. К этим препаратам относятся бупропион, миртазапин, дофаминергические средства, психостимуляторы и бупирон.

Другие новые антидепрессанты.

Бупропион.⁴⁰

Бупропион является производным фенилэтиламина и эффективен при лечении депрессии. Структурно бупропион близок к амфетаминам и симпатомиметику диэтилпропиону. Таким образом, не удивительно, что при лечении им депрессии отмечаются некоторые эффекты, похожие на эффекты психостимуляторов.

Лечение начинают обычно с дозы 100 мг два раза в сутки, с дальнейшим увеличением до 100 мг три раза в сутки в зависимости от переносимости. Начальный антидепрессивный эффект становится очевидным в течение 2-4 недель. Хотя обычно препарат переносится хорошо, вскоре после начала лечения у больного может появиться ажитация, беспокойство, бессонница, тревога или гастроэнтерологические побочные явления. При возникновении ажитации можно временно снизить дозировку или дополнительно назначить бензодиазепины. При бессоннице, вызванной бупропионом, точно так же, как и для СИОЗС, эффективен пероральный прием перед сном клоназепама в дозе 0,5 мг или тразодона в дозе 50-150 мг. Пациентам, у которых не отмечается улучшение, суточная доза бупропиона может быть доведена до 450 мг. Вследствие риска развития судорожных припадков, суточная доза не должна превышать 450 мг. При этом разовый прием бупропиона не должен превышать дозы в 150 мг; дозы в 150 мг не должны приниматься чаще чем 1 раз в 4 часа. Вероятность развития судорожных припадков составляет 0,4%, что несколько выше, чем у других антидепрессантов. Существует бупропион и в медленно высвобождающейся форме (таб. 100 и 150 мг). Такая лекарственная форма снижает вероятность развития острых побочных эффектов и делает безопасной разовую дозу в 200 мг. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, популярны комбинации бупропиона с СИОЗС и венлафаксином.

У бупропиона отсутствуют выраженные антихолинергические свойства. Он также не вызывает ортостатическую гипотензию и клинически значимое нарушение сердечной проводимости. Как известно, бупропион обладает способностью ингибировать изофермент 2D6 цитохрома P450. Поэтому в комбинации с флуоксетином или пароксетином (оба препарата являются субстратом фермента 2D6) уровень СИОЗС в плазме может возрасть. В отличие от СИОЗС бупропион

⁴⁰ Бупропион не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*]

практически не вызывает сексуальной дисфункции; существуют единичные сообщения о способности бупропиона повышать либидо. По сравнению с остальными антидепрессантами бупропион имеет меньший риск развития мании у пациентов, находящихся в депрессивной фазе биполярного расстройства, и в особенности у больных, страдающих биполярным расстройством II-го типа, с быстрой сменой фаз. У некоторых пациентов бупропион все же вызывает переход в манию. Препарат не рекомендуется применять у больных с нервной анорексией и булимией, так как через некоторое время отмечается высокий риск развития судорожных припадков. Однако свойство бупропиона снижать аппетит, похожее на действие психостимуляторов, может быть особенно полезным у депрессивных пациентов с гиперфагией или у тех, кто набрал избыточный вес в ходе лечения ТЦА. Под разными торговыми названиями бупропион представлен на отечественном рынке в качестве средства для лечения никотиновой зависимости и по разным данным оказывается гораздо эффективнее, чем никотиновый пластырь.⁴¹

На фоне приема бупропиона были отмечены редкие случаи атаксии, миоклонии и дистонии. Существуют наблюдения о возможности бупропиона вызывать психотические симптомы и влиять на когнитивную сферу, но эти побочные эффекты встречается крайне редко.

Венлафаксин.

Венлафаксин был зарегистрирован в США в 1994 году. В высоких дозировках он ингибирует обратный захват и норадреналина, и серотонина. В более низких дозах (<150 мг) венлафаксин действует как СИОЗС с очень коротким периодом полувыведения. При повышении дозировки усиливается норадренергический механизм. Поэтому его можно использовать как СИОЗС с возможностью изменять механизм действия при увеличении дозы, если первый курс лечения оказался неэффективным. У венлафаксина отсутствуют антихолинергический, антигистаминергический эффекты, а также способность блокировать α_1 -адренергические рецепторы. Венлафаксин метаболизируется цитохромом P450 2D6 и является также очень слабым его ингибитором. Препараты, угнетающие активность этого фермента, могут увеличивать концентрацию венлафаксина в плазме. Большим преимуществом венлафаксина является его незначительное подавление системы цитохрома P450, осуществляющего метаболизм лекарственных препаратов. Период полувыведения венлафаксина и его активного метаболита о-десметилвенлафаксина составляет примерно 5-11 часов. Препарат и его метаболит достигают стабильного уровня в плазме здорового взрослого человека в течение трех дней. Отмена препарата должна проводиться посредством очень постепенного уменьшения дозы для снижения риска развития выраженных симптомов отмены. Недавно разработанные медленно высвобождающиеся лекарственные формы препарата уменьшают побочные эффекты, связанные с началом лечения (например, тошноту). Период полувыведения у этой формы не увеличен и при прекращении терапии также требуется соблюдать осторожность.

Обычная дозировка колеблется в диапазоне от 75 до 225 мг, причем суточная доза обычно разделяется на два приема. В стационарных условиях при тяжелой депрессии применялись дозы до 450 мг/сут. В то время как применение форм с медленным высвобождением препарата⁴² разрешено в дозе лишь до 225 мг в сутки, фармакологических причин, ограничивающих возможность применения более высоких доз обычных лекарственных форм (например, при необходимости до 375-450 мг в сутки), не существует.

Безопасность и спектр побочных явлений венлафаксина сходны с СИОЗС. Начало лечения может сопровождаться возникновением или усилением тревоги или нервозности. Прочие побочные эффекты включают в себя тошноту, бессонницу, седацию, головокружение и запоры. В отличие от СИОЗС венлафаксин, подобно ТЦА, может вызывать повышенное потоотделение. В более высоких дозах у 5-7% пациентов может развиваться умеренное, но стойкое повышение артериального давления. Поэтому при лечении венлафаксином следует осуществлять контроль

⁴¹ В Европе этот препарат известен под названием Зибан. — *Прим. ред.*

⁴² В России венлафаксин зарегистрирован под торговым названием эффектин-депо (капс. по 75 и 150 мг) и имеется только в виде лекарственной формы с медленным высвобождением. — *Прим. ред.*

исходного уровня артериального давления и проводить повторные проверки после повышения дозы. При приеме венлафаксина, подобно СИОЗС, возможно развитие сексуальной дисфункции. Как и прочие новые антидепрессанты венлафаксин безопаснее в случае передозировки, чем препараты первого поколения. У некоторых больных с неэффективностью предшествующей терапии отмечалось улучшение при переводе на венлафаксин. В целом венлафаксин можно рассматривать как альтернативу ТЦА при сходном с ними спектре эффективности и значительно лучшей переносимости. Частота ремиссий при приеме венлафаксина может быть выше, чем при некоторых СИОЗС, но данная точка зрения остается дискуссионной. Доказана эффективность низких доз (75 мг) венлафаксина при генерализованном тревожном расстройстве. У больных с частичным эффектом или резистентностью к венлафаксину могут применяться те же методы потенцирования, что были описаны для СИОЗС (например, присоединение к терапии венлафаксином мirtазапина). При переходе с терапии венлафаксином на ИМАО следует выдержать паузу в 14 дней. Как уже было упомянуто, при отмене венлафаксина всегда следует постепенно снижать дозу.

Нефазодон.⁴³

Нефазодон — фенилпиперазиновое соединение, химически сходное с тразодоном, но с менее выраженным α_1 -адренергическим эффектом, менее выраженным седативным действием и без риска развития приапизма. Нефазодон слабо ингибирует обратный захват серотонина и отчасти норадреналина; главным образом, он блокирует постсинаптические 5-HT₂ рецепторы. Период полувыведения нефазодона составляет примерно 5 часов. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, сухость во рту и тошнота.

Лечение обычно начинается с дозы 50 мг на ночь. Затем при отсутствии дневной седации доза постепенно увеличивается в соответствии с переносимостью до достижения обычной терапевтической дозировки в 450-600 мг в сутки. У пожилых рекомендуется более медленное увеличение дозы. Тревога и бессонница часто уменьшаются после наступления антидепрессивного эффекта. Препарат достаточно безопасен, спектр его побочных явлений включает тошноту, сухость во рту, сонливость, головокружение, запоры, астению и головную боль. Выраженный седативный эффект развивается, в основном, при быстром наращивании дозировки. К необычным, но иногда встречающимся побочным эффектам относятся зрительные нарушения (например, палинопсия)⁴⁴ и раздражительность (возможно, вызванная действием метаболита нефазодона m-хлорофенилпиперазином). Этот метаболит может образовываться при высоком уровне препарата в плазме в присутствии ингибитора цитохрома P450 2D6. Сам же нефазодон является ингибитором изофермента 3A4 цитохрома P450 и способен повышать уровень в плазме алпразолама и триазолама. Нефазодон эффективен при бессоннице, связанной с депрессией, и не вызывает сексуальных нарушений или увеличения веса. Кроме применения при большой депрессии, существуют предварительные данные об эффективности препарата при паническом расстройстве, социальной фобии, ПТСР и дистимии. Учитывая отсутствие увеличения веса тела и сексуальной дисфункции, а также улучшение качества сна при приеме нефазодона, он хорошо подходит для длительной терапии. Эти преимущества в известной мере компенсируют его недостаток в виде более медленного увеличения дозы, часто необходимого для адаптации к седативному эффекту.

Миртазапин.

Миртазапин — пиперазино-азепиновое соединение, сходное по структуре с более ранним препаратом, применяющимся в Европе, миансерином. Миртазапин является препаратом тетрациклической структуры и имеет уникальный фармакологический механизм действия. Как антагонист 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторов и α_2 -адренергических ауторецепторов, молекула миртазапина влияет на серотонинергическую и на норадренергическую системы. Препарат также блокирует 5-HT₃- и гистаминовые рецепторы, но при этом не ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина, не связывается с мускариновыми холинергическими рецепторами или

⁴³ Нефазодон не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

⁴⁴ Палинопсия — зрительная персеверация, т. е. сохранение или повторное возникновение зрительного образа предмета после его исчезновения из поля зрения. — *Прим. ред.*

α_1 -адренергическими рецепторами. Миртазапин является эффективным антидепрессантом с более быстрым наступлением эффекта по сравнению с СИОЗС. Миртазапин обладает минимальным антихолинергическим действием, не дает кардиотоксических побочных эффектов и безопасен при передозировке. Препарат имеет заметное седативное действие, в связи с чем назначается преимущественно перед сном. Иногда седативный эффект сохраняется длительное время, что тяжело переносится некоторыми больными. Однако в большинстве случаев спустя несколько дней седативный эффект уменьшается. По-видимому, вследствие блокады гистаминовых рецепторов иногда отмечается повышение аппетита и увеличение массы тела, особенно среди молодых женщин с исходным нормальным весом. Если увеличение веса тела не отмечалось в первые несколько месяцев терапии, то в последующем оно маловероятно. В редких случаях (1:1000) наблюдалась тяжелая нейтропения, однако ее связь с приемом миртазапина сомнительна. Тем не менее, как и при лечении другими психотропными препаратами, при возникновении инфекции и лихорадки пациент должен немедленно обратиться к своему врачу. Препарат наиболее эффективен в дозах 30-45 мг в сутки (хотя в рефрактерных случаях применяют дозы в 60 мг в сутки), принимаемых обычно в один прием на ночь. Миртазапин выпускается в таблетках по 15 и 30 мг. Меньшие дозы могут быть недостаточно эффективны. В сравнении с дозой в 15 мг доза в 30 мг обладает меньшим или по крайней мере не более выраженным седативным эффектом. Возможно, это связано с норадренергическими механизмами, запускаемыми данной дозировкой. Миртазапин успешно применялся в комбинации с СИОЗС и венлафаксином при недостаточной эффективности предшествующей антидепрессивной терапии. Кроме усиления эффективности, при данной комбинации реже возникали некоторые побочные эффекты СИОЗС (например, сексуальная дисфункция, тошнота). Возможно, это связано со способностью миртазапина блокировать 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы. Представляет интерес использование данного препарата при болевых синдромах депрессивного генеза в качестве альтернативы ТЦА.

Ребоксетин.

Ожидаемое внедрение ребоксетина, селективного ингибитора обратного захвата норадреналина (СИОЗН), связано с вновь возникшим интересом к роли норадреналина при депрессии, после нескольких лет пристального внимания к серотонину. Как и СИОЗС, СИОЗН обладают одним из механизмов действия ТЦА, но при этом у них отсутствуют нежелательные побочные явления и высока безопасность при передозировке. В настоящее время неизвестно, почему каскад механизмов, запускаемых через норадренергическую и через серотонинергическую системы, приводит к различному терапевтическому эффекту. Однако представляет интерес большая эффективность норадренергических препаратов у больных с меланхолической депрессией и при тяжелой (летаргической) депрессии у пожилых. Недавние клинические исследования, сравнивающие ребоксетин и флуоксетин, показали, что ребоксетин имеет некоторые преимущества в плане улучшения мотивации, активности и социальных взаимодействий, несмотря на сопоставимый антидепрессивный эффект; при этом отсутствует сексуальная дисфункция.

Ребоксетин является соединением, химически не похожим на другие антидепрессанты. Он обладает высоким уровнем связывания с протеинами; период полувыведения составляет около 13 часов. Ребоксетин не оказывает значимого воздействия на систему цитохрома P450. Препарат метаболизируется изоэнзимом 3A4 цитохрома P450 с образованием двух неактивных метаболитов. Клинические данные указывают, что по эффективности ребоксетин сравним с СИОЗС и ТЦА, но отличается от них спектром побочных явлений (учащение сердечного ритма, дизурия, запоры, потливость и бессонница). У некоторых больных может отмечаться повышение артериального давления, но это не представляет серьезной проблемы. Дизурия и запоры являются следствием, скорее, норадренергических, чем антихолинергических эффектов препарата. Обычной дозой ребоксетина является 4-5 мг два раза в сутки. Более низкие дозы (2-3 мг два раза в сутки) рекомендуются у пожилых больных, а также у лиц с недостаточностью функции печени или почек. Представляет интерес возможность применения ребоксетина как селективного норадренергического препарата в комбинации с селективным серотонинергическим препаратом при лечении терапевтически резистентных случаев депрессии. Предварительные

исследования показали эффективность ребоксетина при паническом расстройстве, но возможность его применения при других состояниях, таких как нарушение активности внимания у детей и подростков, в настоящее время еще изучается.

Тразодон.

Тразодон является производным триазолопиридина. По химической структуре он не относится ни к ТЦА, ни к ИМАО и очень слабо ингибирует обратный захват серотонина. Представляется, что он действует, главным образом, на постсинаптическую мембрану, блокируя 5-HT₂-рецепторы. Его основной метаболит, m-хлорофенилпиперазин, является постсинаптическим агонистом серотонина. Тразодон является также α-блокатором. Вероятно, этим объясняются его побочные явления в виде седативного эффекта и ортостатической гипотензии.

При приеме внутрь тразодон быстро всасывается, достигая пика своего уровня в плазме через 1-2 часа. Он имеет относительно короткий период полувыведения (3-9 часов) и выводится, главным образом, с мочой (75%). Метаболит тразодона m-хлорофенилпиперазин имеет сходный фармакокинетический механизм. Несмотря на короткий период полувыведения, суточную дозу целесообразно принимать за один раз, так как эффективность тразодона отражает, по видимому, длительные нейрохимические изменения в мозге.

Диапазон доз составляет 200-600 мг в сутки, однако полной ясности в этом вопросе еще нет. Терапевтический уровень препарата в крови тоже не установлен. Как правило, лечение пациента начинается со 100-150 мг в сутки и постепенно дозировка поднимается до 200-300 мг в сутки. Доза разделяется на несколько приемов или принимается целиком перед сном. Для оптимального эффекта могут потребоваться дозы в 400-600 мг в сутки. Большинство врачей ставят под сомнение равную эффективность тразодона с другими антидепрессантами при лечении депрессии и рассматривают его, главным образом, как дополнительное средство, улучшающее сон. Тразодон в дозировках от 50 до 300 мг эффективен при лечении бессонницы, вызываемой СИОЗС, бупропионом и ИМАО. Больные, принимающие СИОЗС или ИМАО вместе с тразодоном, изредка жалуются на «туман в голове». Наиболее частыми побочными эффектами тразодона являются чрезмерная седация и ортостатическая гипотензия; реже встречаются тошнота и рвота. Выраженность побочных явлений можно уменьшить, принимая суточную дозу тразодона в несколько приемов или с едой. Тразодон обычно безопасен при передозировке.

В отличие от ТЦА, тразодон лишен хинидиноподобных свойств, но в редких случаях способен вызывать сердечную аритмию. Поэтому у пациентов с патологией сердца тразодон следует применять с осторожностью. Наиболее частым сердечно-сосудистым эффектом является ортостатическая гипотензия.

На фоне приема тразодона изредка, чаще всего в начале лечения, может возникать приапизм. Мужчин, принимающих препарат, следует предупредить о том, что при возникновении необычно длительной эрекции необходимо обратиться к своему врачу или в кабинет неотложной помощи. При возникновении приапизма прием препарата следует немедленно прекратить.

Трициклические и родственные им антидепрессанты.

Химическое строение.

Трициклические соединения были разработаны в 1950-х годах. Антидепрессивные свойства имипрамина, структурного аналога хлорпромазина, были обнаружены случайно, при тестировании его как потенциального антипсихотического препарата.⁴⁵ Впоследствии было открыто множество трициклических и близких им по строению тетрациклических соединений. Рынок антидепрессантов со времени открытия

⁴⁵ На самом деле, антипсихотического действия у препарата обнаружено не было, и тимоаналептические свойства имипрамина впервые были выявлены при изучении его антигистаминного эффекта у больных с кожными аллергическими реакциями (Kuhn R., 1957). — *Прим. ред.*

флуоксетина существенно расширился, и препараты более ранних поколений были смещены с роли средств первого выбора более новыми препаратами. Несмотря на это, объем применения ТЦА и их доля на рынке фактически не уменьшились.

Фармакология.

Большинство антидепрессантов существуют лишь в лекарственных формах для приема внутрь, хотя у амитриптилина, имипрамина и кломипрамина доступны также формы для парентерального применения.⁴⁶ Считается, что при парентеральном введении эффект развивается более быстро. К их преимуществам относится также возможность назначения у больных, которые не могут или не хотят принимать препараты *per os*. В этих случаях они могут составить альтернативу ЭСТ.

При приеме внутрь ТЦА быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Значительная часть дозы метаболизируется в печени, так как проходит через порталную систему (эффект первичного прохождения через печень). ТЦА метаболизируются в печени микросомальными ферментами; вначале третичные амины монодеметируются до вторичных соединений, которые продолжают оставаться активными. Более того, деметилированные метаболиты амитриптилина и имипрамина — нортриптилин и дезипрамин применяются в качестве антидепрессантов. Другой основной путь метаболизма включает гидроксилирование, в процессе которого также могут образовываться активные соединения, и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных соединений.

Трициклические препараты обладают выраженной липофильностью, следовательно, их свободные фракции легко могут проникать в мозг и другие ткани. Они также в значительной степени связываются с белками плазмы. Вследствие высокой липофильности и связи с белками плазмы, выведение их в случаях передозировки посредством гемодиализа неэффективно. Метаболизм и выведение ТЦА проходят две фазы: половина дозы выводится спустя примерно 48-72 часа, а оставшаяся часть, связанная с белками плазмы и тканями, медленно выводится в течение нескольких недель. Существуют значительные индивидуальные различия в скорости метаболизма циклических антидепрессантов, которые зависят от генетических факторов, возраста и параллельно принимаемых препаратов. В действительности эффективные концентрации препарата в плазме крови у отдельных больных могут различаться в 300 раз.

Способ применения.

Перед назначением циклических антидепрессантов

Перед назначением циклических антидепрессантов необходимо собрать медицинский анамнез и провести обследование больного. Особое внимание следует обратить на наличие у пациента нарушений сердечной проводимости, являющихся основным медицинским противопоказанием к назначению ТЦА. Всем пациентам с наличием в анамнезе сердечной патологии или с установленным диагнозом болезни сердца должно проводиться полное электрокардиографическое исследование (ЭКГ). У пациентов старше 40 лет в качестве скрининг-теста также целесообразно сделать ЭКГ. Хотя принято считать, что минимальные нарушения сердечной проводимости, такие как блокада 1-ой степени, не приводят к тяжелым последствиям при назначении циклических антидепрессантов, тем не менее, в этих случаях средствами первого выбора должны быть СИОЗС или другие новые антидепрессанты. Никаких других специальных тестов здоровым взрослым пациентам перед назначением ТЦА не проводится.

Очень важно заранее обсудить с пациентом наиболее частые побочные эффекты препарата и то, что наступление терапевтического эффекта требует определенного времени, точно так же, как и при назначении СИОЗС. Информированность пациента поможет ему понять соматические симптомы, которые могут появиться, и улучшит соблюдение режима терапии. Необходимо подчеркнуть, что препараты не принимаются по мере необходимости и эффективны лишь при приеме согласно предписанию врача. В течение нескольких первых недель врачу важно контролировать ход лечения, чтобы следить за развитием побочных явлений и

⁴⁶ Инъекционная лекарственная форма есть также у препарата мапротилин (лудиомил). — Прим. ред.

помогать пациенту различать преходящие побочные эффекты (например, сухость во рту или седативный эффект) и более опасные побочные явления (например, ортостатическая гипотензия). Действуя таким образом, можно избежать тяжелых токсических эффектов, а также повысить уровень доверия и соблюдения больным режима терапии.

Применение циклических антидепрессантов

ТЦА начинают применять с низких доз с постепенной титрацией до достижения терапевтического уровня. Правильная терапевтическая доза ТЦА часто подбирается путем проб и ошибок. Неадекватное дозирование — это наиболее частая ошибка, приводящая к неэффективности лечения. У здоровых взрослых стандартной начальной дозой является 50 мг имипрамина или эквивалентная доза другого препарата. Нортриптилин примерно в два раза сильнее, и его начальная доза составляет 25 мг. В некоторых клинических ситуациях, особенно у пожилых пациентов и лиц с паническим расстройством, вследствие непереносимости побочных эффектов может понадобиться начинать терапию с меньших доз (10 мг имипрамина или эквивалентная доза другого препарата).

Суточная доза ТЦА дается обычно в один прием на ночь для повышения уровня соблюдения больным режима терапии и при использовании седативного компонента для облегчения засыпания. Если побочные эффекты возникают вследствие высокого пикового уровня препарата в крови, то доза разделяется на несколько приемов. При переносимости побочных явлений доза увеличивается на 50 мг каждые 3-4 дня до 150-200 мг в сутки на ночь для имипрамина⁴⁷ или других препаратов в эквивалентных дозах (табл. 3.3).

В случае, если терапевтического эффекта не отмечается на протяжении 3-4 недель, дозировку следует медленно повысить, опять же, насколько позволяют побочные эффекты. Максимальная суточная доза большинства ТЦА эквивалентна 300 мг имипрамина, хотя некоторые пациенты, у которых препарат быстро метаболизируется, могут хорошо переносить и более высокие дозы. Считается, что окончательная дозировка достигнута, если у пациента отмечается терапевтический эффект при отсутствии серьезных побочных явлений. Пожилые больные должны начинать лечение с трети или половины обычной взрослой дозы с более длительными интервалами между изменениями дозировки. Если пациент принимает максимальную дозу препарата на протяжении 4-6 недель без терапевтического эффекта, курс лечения должен рассматриваться как неудачный. Прекращение лечения осуществляется посредством постепенного снижения дозы во избежание появления симптомов отмены, включающих гастроэнтерологические расстройства и головокружение.

Уровень в крови

При приеме препарата внутрь существуют значительные индивидуальные различия стабильной концентрации антидепрессанта в плазме крови. Многие исследователи пытались выявить связь между уровнем ТЦА в крови и терапевтическим эффектом, аналогично тому, как это уже было сделано в отношении дигоксина, аминофиллина и антиконвульсантов. Уровень ТЦА и прочих циклических антидепрессантов в крови измерить сложно, т. к. эти препараты циркулируют в очень низких концентрациях. В настоящее время для анализа используются в основном методы газовой хроматографии, высокоинтенсивной жидкостной хроматографии и радиоиммунного анализа. Литературные данные о взаимоотношении между уровнем антидепрессанта в крови и терапевтическим эффектом часто неубедительны или противоречивы.

Из всех доступных сегодня циклических и нециклических антидепрессантов лишь четыре препарата изучены настолько хорошо, чтобы возможно было сделать заключение об их уровне в крови при лечении депрессии: имипрамин, дезипрамин, амитриптилин и нортриптилин. Сывороточные уровни других циклических и нециклических антидепрессантов к настоящему времени изучены недостаточно хорошо для того, чтобы быть клинически значимыми, исключая подтверждение наличия препарата в крови или определение чрезмерно высокого уровня препарата в плазме при передозировке.

⁴⁷ В отечественной практике имипрамин перед сном не применяется, т. к. препарат обладает определенным психостимулирующим действием. — *Прим. ред.*

Большинство исследований **имипрамина** подтверждают линейное взаимоотношение между терапевтическим эффектом и уровнем в крови исходного препарата и его деметилированного метаболита дезипрамина. Считается, что у пациентов с совокупным уровнем имипрамина и дезипрамина выше 225 нг/мл достигается более выраженное улучшение, чем у пациентов с более низким уровнем. **Дезипрамин** в качестве исходного препарата также обладает линейным взаимоотношением с клиническим эффектом: при концентрации выше 125 нг/мл эффект будет выше, чем при более низком уровне.

Уровень **нортриптилина** в плазме крови изучен лучше других антидепрессантов. Открыто более сложное его соотношение с клиническим эффектом, чем у имипрамина или дезипрамина — выявлена корреляция в виде перевернутой буквы U, иногда называемая терапевтическим окном. Клиническое улучшение коррелирует с уровнем препарата в крови в диапазоне 50-150 нг/мл. Причины более слабого ответа на дозы свыше 150 нг/мл неизвестны, но, представляется, что они не связаны с каким-либо токсическим эффектом, доступным измерению, хотя терапевтическое окно является узким. Исследования **амитриптилина** принесли противоречивые результаты: различные исследователи отмечали линейное взаимоотношение, нелинейное взаимоотношение и отсутствие взаимосвязи между уровнем препарата в крови и терапевтическим эффектом.

Причины трудностей, мешающих достичь единого мнения относительно оптимального уровня препаратов в крови, не вполне ясны. Возможно, что противоречивые результаты получены вследствие включения смешанных популяций больных с депрессией. Некоторые пациенты изначально могли быть плохими кандидатами для медикаментозной терапии, другие же, напротив, хорошо подходили для нее, у третьих могла развиться спонтанная ремиссия при субтерапевтическом уровне антидепрессанта. К этому следует добавить трудности, связанные с проведением анализа содержания ТЦА в крови, которые могли приводить к ошибкам при измерении уровня препарата, особенно в более ранних исследованиях. С другой стороны, уровень в плазме новых антидепрессантов также не коррелирует с клиническим эффектом.

Хотя клиническое наблюдение и оценка продолжают оставаться лучшим способом достижения максимального терапевтического эффекта без развития тяжелых побочных явлений, определение уровня имипрамина, дезипрамина и нортриптилина в крови может использоваться в некоторых нижеперечисленных ситуациях:

1. Оценка соблюдения режима терапии (приема таблеток).
2. Подтверждение быстрого метаболизма, приводящего к недостаточной эффективности. Быстрый метаболизм может быть обусловлен генетическими различиями или индукцией печеночных ферментов антиконвульсантами, курением и прочими агентами.
3. Подтверждение медленного метаболизма (при развитии выраженных побочных эффектов в низких дозах).
4. Подтверждение перед прекращением курса терапии, что была достигнута адекватная концентрация препарата в крови.

Определение концентрации препарата в крови следует проводить, когда она достигает стабильной фазы (спустя как минимум 5 дней после изменения дозы у здоровых взрослых лиц; несколько позже у пожилых людей) и спустя 10-14 часов после последнего приема препарата. Следует также помнить, что данные об уровне антидепрессантов в крови могут различаться в разных лабораториях. Поэтому при использовании определения уровня ТЦА в крови необходимо убедиться в надежности лаборатории, в которой предполагается делать анализы.

Отмена

Как и в отношении других психотропных препаратов, дозу циклических антидепрессантов следует снижать постепенно, чтобы избежать развития симптомов отмены или раннего рецидива депрессии. В случае постепенного снижения при необходимости можно быстро восстановить эффективную лечебную дозу. Симптомы отмены могут частично отражать холинергические реакции и включают гастроинтестинальные жалобы, недомогание, озноб, острый ринит и боли в мышцах. Если депрессивные симптомы появляются в период снижения дозы или сразу после

этого, целесообразно продолжить прием эффективной антидепрессивной дозы в течение, как минимум, последующих 6 месяцев.

Применение у пожилых пациентов.

Как правило, у лиц пожилого возраста СИОЗС более безопасны и переносятся лучше, чем ТЦА. Однако существуют некоторые данные о том, что ТЦА могут быть более эффективны у больных с тяжелой меланхолической депрессией, находящихся на стационарном лечении. Хорошую альтернативу ТЦА в лечении таких больных может представлять венлафаксин, в высоких дозах (например, более 150 мг в сутки) обладающий ТЦА-подобным влиянием на обратный захват норадреналина и серотонина. При этом у препарата отсутствуют свойственные ТЦА побочные эффекты в виде антихолинергических явлений, гипотонии и кардиотоксического воздействия. Эффективен может быть также миртазапин, обладающий влиянием на механизмы норадренергической и серотонинергической передачи, и ребоксетин — препарат с норадренергическим механизмом действия.

Как уже упоминалось ранее, метаболизм циклических антидепрессантов у пожилых может быть замедлен, что ведет к медленному изменению установившегося уровня в плазме при изменении дозы. Кроме того, пожилые пациенты обладают большей чувствительностью к антихолинергическим эффектам циклических антидепрессантов. Следовательно, у этой категории больных следует использовать препараты с наименее выраженным антихолинергическим действием, такие как дезипрамин, и, по возможности, избегать препаратов с очень длинным периодом полувыведения, особенно протриптилин. Доза назначаемых препаратов должна составлять от одной трети до половины обычной дозы взрослого человека. Также следует выдерживать более длительный интервал при изменении дозы (он должен составлять, как минимум, 5-7 дней).

Кроме фармакокинетических эффектов, у пожилых людей выше вероятность появления нарушений сердечной проводимости, что может служить противопоказанием к назначению циклических антидепрессантов. Высокий риск ортостатической гипотензии может вести к травмам при падении. Таким образом, при использовании ТЦА у лиц пожилого возраста целесообразно обеспечить тщательное медицинское наблюдение.

Применение во время беременности.

Существует немного данных по использованию циклических антидепрессантов в период беременности. Несколько наблюдений сообщают о случаях врожденных аномалий, связанных с приемом ТЦА, но убедительная причинно-следственная связь не обнаружена. Учитывая, что безопасность ТЦА не подтверждена клиническими исследованиями, следует избегать их применения при беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Беременные женщины, имеющие риск развития тяжелой депрессии, могут продолжать терапию ТЦА. Это решение всегда следует принимать с осторожностью, тщательно взвесив все «за» и «против». Учитывая большой клинический опыт, при беременности может оказаться предпочтительным применение более старых препаратов, таких как имипрамин.

ТЦА способны выделяться с грудным молоком. Вследствие того что их влияние на нормальный рост и развитие ребенка неизвестны, матерям, принимающим ТЦА, следует воздержаться от кормления малыша грудью.

Потенцирование действия ТЦА.

Как и в отношении СИОЗС, врачи имеют широкий арсенал методов потенцирования и комбинированного лечения пациентов с недостаточной эффективностью ТЦА.

Литий

Литий применяется в комбинации с ТЦА, равно как и с СИОЗС, в двух основных случаях:

(а) Для профилактики перехода в манию при лечении депрессии в рамках биполярного расстройства.

(б) Для усиления эффективности ТЦА у нонреспондеров.

В целях потенцирования действия ТЦА литий в основном присоединяется к трициклическому антидепрессанту в дозе 300 мг два или три раза в сутки. Первые исследования показали быстрое увеличение числа респондеров в течение 24-48 часов, независимо от уровня лития в крови. Однако в последующем было обнаружено, что клинический эффект после присоединения лития неоднороден и становится очевидным лишь спустя две недели. У незначительного числа пациентов после начального улучшения возникает рецидив (см. также раздел 4).

L-трийодтиронин

Подобно применению с СИОЗС, в случае недостаточной эффективности ТЦА к ним присоединяют T_3 в дозе 25-50 мкг в сутки. Механизм действия T_3 , вероятно, не связан с повышением уровня ТЦА в крови. Большинство респондеров имели нормальную исходную функцию щитовидной железы. Если лечение успешно, то некоторое улучшение отмечается обычно в первые 2 недели, а максимальный эффект развивается в течение 4 недель терапии.

Метилфенидат или декстроамфетамин

Психостимуляторы метилфенидат и декстроамфетамин иногда используются для усиления действия ТЦА. Например, метилфенидат применяется в дозах от 10 мг два раза в сутки до 20 мг три раза в сутки. Хотя данные дозировки вызывают незначительное возрастание уровня ТЦА в плазме, по-видимому, это не тот механизм, посредством которого у пациентов наступает улучшение. Данная комбинация эффективна у небольшого числа пациентов и обычно хорошо переносится. Необходимо следить за возможным появлением бессонницы и ажитации. Эту методику не следует применять у больных, злоупотреблявших психостимуляторами в прошлом (см. также раздел 6).

Ингибиторы моноаминоксидазы

Комбинированная терапия ТЦА-ИМАО иногда используется при рефрактерной депрессии. Данный подход недостаточно хорошо изучен в контролируемых исследованиях, но существует много наблюдений его высокой эффективности у особенно трудных и резистентных больных. Отмечались также случаи тяжелых побочных реакций, вплоть до летального исхода. Наиболее опасные реакции, возникающие в ходе терапии, включают: гипертермию, судорожные припадки и делирий без гипертонического криза. Эти состояния чаще всего возникают, когда к терапии ИМАО присоединяют ТЦА, хотя могут появиться в любое время. При применении комбинации ТЦА и ИМАО следует проинформировать пациента в отношении возможного риска. Как правило, ИМАО медленно добавляют к терапии ТЦА или начинают лечение с назначения двух препаратов одновременно в малых дозах. Учитывая, что риск перевешивает все возможные выгоды, в настоящее время данный вид терапии не рекомендуется, исключая, вероятно, госпитализированных больных, за которыми ведется тщательное наблюдение. Замечено, что у респондеров при отмене ТЦА улучшение сохраняется, а при отмене ИМАО — пропадает. Это доказывает, что наиболее важным компонентом этой комбинации является прием ИМАО.

Побочные эффекты и токсичность циклических антидепрессантов.

Как правило, побочные эффекты ТЦА и родственных им соединений переносятся больными более тяжело, чем побочные эффекты новых препаратов, таких как СИОЗС, бупропион или венлафаксин. Следует, однако, отметить, что многие больные переносят ТЦА хорошо, особенно препараты, имеющие минимальные антихолинергический и седативный эффекты, такие как дезипрамин и нортриптилин. Кроме побочных эффектов ТЦА, возникающих при использовании их в лечебных целях, существенным недостатком циклических соединений (также как и ИМАО) является их потенциальная летальность при передозировке.

При терапевтическом уровне в плазме ТЦА могут вызывать ортостатическую гипотензию, антихолинергические (антимускариновые) явления, оказывать хинидиноподобное влияние на сердечную проводимость, а также способны снижать порог судорожной готовности. Кроме того, циклические антидепрессанты могут вызывать значительное увеличение веса. Если это мешает лечению, то альтернативой может служить использование СИОЗС или бупропиона, которые не влияют на массу

тела. Циклические антидепрессанты способны вызывать сексуальные нарушения, чаще всего в виде эректильной дисфункции у мужчин. Возможно появление чрезмерного потоотделения. В этом случае можно перейти на терапию СИОЗС или бупропионом (венлафаксин также способен вызывать потливость). Большинство побочных эффектов ТЦА дозозависимы, хотя некоторые могут появляться даже при низкой дозировке (например, сухость во рту, запор, ортостатическая гипотензия). Пожилые пациенты более чувствительны к побочным эффектам. Основным медицинским противопоказанием к назначению циклических антидепрессантов является нарушение сердечной проводимости.

При развитии легких побочных эффектов зачастую эффективным оказывается убеждение и симптоматическая терапия (например, слабительные средства при запоре или твердые конфеты без сахара при сухости во рту). Безусловно, правильнее помочь пациенту перенести побочные эффекты или сменить препарат, чем назначать субтерапевтические дозы. Использование субтерапевтических доз приводит к тому, что у больного отмечаются побочные действия антидепрессантов, но при этом не обеспечивается достаточный уровень препарата в плазме, необходимый для лечения депрессии.

Ортостатическая гипотензия

Ортостатическая гипотензия является наиболее тяжелым побочным явлением, развивающимся чаще всего при приеме ТЦА и тразодона. В пожилом возрасте возрастает риск падений, а, соответственно, и риск повреждений опорно-двигательного аппарата и травм головы. Тяжелая ортостатическая гипотензия может препятствовать продолжению терапии.

Ортостатическая гипотензия развивается главным образом вследствие блокады α_1 -адренергических рецепторов, однако точный механизм неизвестен. Развитие гипотензии не всегда зависит от дозы, как можно было бы предполагать. Снижение артериального давления часто развивается на фоне приема низких доз и не всегда усиливается при повышении дозы. Кроме того, имеет значение состояние больного — депрессивные больные имеют больший риск развития ортостатической гипотензии при приеме эквивалентных доз антидепрессантов, чем больные, не страдающие депрессией.

Гипотензивным эффектом обладают все циклические антидепрессанты. Существуют противоречивые сообщения о том, что **нортриптилин** менее других способен вызывать ортостатическую гипотензию. Все пациенты, начинающие лечение ТЦА, должны быть предупреждены о необходимости медленно подниматься из положения лежа или сидя, особенно по утрам. Если пациент жалуется на головокружение, синкопальные состояния или кратковременную потерю сознания, то следует провести ортостатическую пробу с измерением артериального давления.

Новые антидепрессанты, включая СИОЗС, бупропион, ребоксетин и венлафаксин не вызывают ортостатической гипотензии.

Антихолинергические эффекты

Мягкие антихолинергические эффекты часто встречаются при назначении циклических антидепрессантов в терапевтических дозах. Они включают в себя сухость во рту, неясное ночное зрение, запоры и задержку мочи. Более тяжелые антихолинергические явления у пожилых пациентов могут возникать и при приеме терапевтических доз препарата. Они включают в себя ажитацию, делирий, тахикардию и кишечную непроходимость. Причиной появления тяжелого холинолитического синдрома (табл. 3.5) обычно является назначение более чем одного антихолинергического препарата. Это часто можно наблюдать в клинических ситуациях, когда циклические антидепрессанты используются в комбинации с низкопотентными нейролептиками (особенно тиоридазином), антипаркинсоническими или антигистаминными препаратами и снотворными средствами, продаваемыми без рецепта.

Таблица 3.5. Симптомы и признаки холинолитического синдрома

Системные признаки

Тахикардия

Расширенные, вяло реагирующие на свет зрачки

Нечеткое зрение

Теплая сухая кожа
Сухость слизистых оболочек
Лихорадка
Приглушение или отсутствие кишечных шумов
Задержка мочи

Нейропсихические признаки

Ажитация
Двигательное беспокойство
Спутанность сознания
Нарушения памяти на недавние события
Дизартрия
Миоклония
Галлюцинации (включая зрительные)
Делирий
Судорожные припадки

Важно помнить о возможности ТЦА провоцировать приступ закрытоугольной глаукомы. Пациенты с открытоугольной глаукомой могут принимать циклические антидепрессанты. Однако при этом офтальмолог должен контролировать внутриглазное давление и при необходимости корректировать терапию глаукомы.

При купировании мягких антихолинергических симптомов можно использовать bethanechol chloride, который не проходит через гематоэнцефалический барьер. Эффект достигается при приеме *per os* 10-25 мг три раза в день. При острой задержке мочи 2,5-5 мг bethanechol chloride могут быть введены подкожно; иногда может потребоваться временная постановка уретрального катетера. Если есть подозрение на развитие холинолитического делирия или тяжелого холинолитического синдрома, прием антидепрессанта следует прекратить. Хотя в данных ситуациях диагностически полезным может быть использование физостигмина, короткий период полувыведения и токсичность ограничивают его применение.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность ТЦА и родственных им соединений могут ограничивать их клиническое использование (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Кардиотоксические эффекты циклических антидепрессантов

Синусовая тахикардия
Суправентрикулярная тахиаритмия
Вентрикулярная (желудочковая) тахикардия и фибрилляция
Удлинение интервалов PR, QT и комплекса QRS
Блокада ветви пучка Гиса
Первая, вторая и третья степень атриовентрикулярной блокады
Изменения интервала ST и зубца T

Кардиотоксичность обусловлена хинидиноподобными свойствами ТЦА. Они приводят к замедлению внутрисердечной проводимости и несколько усиливают антихолинергические явления. У пациентов с наличием серьезных нарушений проводимости высок риск развития тяжелых кардиотоксических эффектов. У пациентов, не имеющих патологии со стороны сердца, подобные осложнения крайне редки, даже в случае передозировки (хотя неопасные изменения на ЭКГ могут иметь место).

В основном следует избегать использования ТЦА и родственных им антидепрессантов у пациентов с бифасцикулярной блокадой, блокадой левой ветви пучка Гиса и удлинением интервала QT. Вследствие того что циклические антидепрессанты замедляют внутрисердечную проводимость, они являются мягкими антиаритмиками и обладают свойством сокращать число ранних желудочковых экстрасистол. Вопреки тому, что сообщалось ранее, циклические антидепрессанты вряд ли оказывают серьезное или вообще клинически значимое влияние на сердечную сократимость.

Сексуальная дисфункция

Истинное число случаев развития сексуальной дисфункции вследствие приема антидепрессантов определить трудно, поскольку сексуальные нарушения присущи самой депрессии. Тем не менее частота развития сексуальных нарушений при приеме циклических антидепрессантов, СИОЗС и ИМАО является высокой как среди мужчин, так и среди женщин. Пациенты могут умалчивать о наличии сексуальной дисфункции; поэтому врач при проведении обследования должен прямо спрашивать их об этом.

Сексуальная дисфункция при приеме циклических антидепрессантов зависит от принимаемой дозы. Сексуальное возбуждение и оргазм могут нарушаться как у мужчин, так и у женщин. У мужчин наиболее часто отмечается эректильная дисфункция. СИОЗС и ИМАО также вызывают сексуальную дисфункцию, и поэтому у большинства пациентов они не могут являться хорошей альтернативой ТЦА. Из антидепрессантов только бупропион не вызывает сексуальных нарушений и в нескольких наблюдениях было показано, что он способен усиливать либидо. Существуют отдельные сообщения о том, что тразодон может улучшать сексуальную функцию как у мужчин, так и у женщин. Однако иногда тразодон способен вызывать развитие тяжелого приапизма. Врач обязан предупреждать мужчин, принимающих тразодон, о необходимости немедленно сообщать о необычно длительной или болезненной эрекции.

Передозировка ТЦА.

Одновременный прием более 1 г ТЦА часто является токсичным и может привести к летальному исходу. Смерть наступает от сердечной аритмии, гипотонии или некупируемого судорожного припадка. Если существует подозрение о передозировке, следует определить уровень препарата в плазме крови. Для этого есть две веские причины: во-первых, информация, полученная от пациента или членов его семьи, может быть искажена; во-вторых, биодоступность при приеме внутрь больших доз ТЦА выяснена не до конца. Тем не менее сывороточный уровень исходного соединения и его активных метаболитов обеспечивает врача менее специфической информацией относительно тяжести передозировки, чем можно было бы надеяться. Сывороточный уровень свыше 1000 нг/мл, так же как и продолжительность комплекса QRS на ЭКГ более 0,10 секунды имеют место при тяжелой передозировке.

При острой передозировке почти все симптомы развиваются в течение 12 часов. Бросаются в глаза **холинолитические (антимускариновые) явления**, включающие сухость слизистых оболочек, теплую сухую кожу, мидриаз, нечеткое зрение, подавление кишечной перистальтики и задержку мочи. Также могут наблюдаться **признаки угнетения ЦНС** (от сонливости до комы) или ажитированный делирий. Эффект угнетения ЦНС усиливается при сопутствующем приеме алкоголя, бензодиазепинов и прочих седативных или гипнотических средств. Могут возникать также судорожные припадки, а при тяжелой передозировке — остановка дыхания. Наиболее опасно для жизни **кардиотоксическое воздействие** (табл. 3.6). Гипотензия может возникнуть даже в лежачем положении. Также могут развиваться различные виды аритмий, включая суправентрикулярную тахикардию, желудочковую тахикардию или фибрилляцию и сердечные блокады различной степени, в том числе и полная атриовентрикулярная блокада.

Лечение при передозировке

Начальной помощью при передозировке является вызывание рвоты, если пациент находится в сознании, и промывание желудка через зонд, если больной без сознания. Учитывая, что кишечная перистальтика может быть замедлена, для снижения всасывания оставшегося препарата имеет смысл назначить 30 г активированного угля вместе со слабительным (например, 120 мл цитрата окиси магния).

При необходимости должна назначаться базисная кардиореспираторная поддержка. Пациентам с угнетенным дыханием требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При гипотензии могут потребоваться внутривенные инфузии (однако, если имеется сердечная недостаточность, то делать это следует осторожно). При наличии рефрактерной гипотонии или сердечной недостаточности препаратами выбора должны быть прессорные амины, такие как адреналин или фенилэфрин, вследствие их противодействия α_1 -блокирующим эффектам ТЦА. Всем пациентам с аритмиями, длительностью комплекса QRS более 0,10 секунды или сывороточным уровнем ТЦА выше 1000 нг/мл требуется непрерывный мониторинг сердечной

деятельности, желательно, в палате интенсивной терапии. Негласно принято периодически проверять сывороточный уровень ТЦА и продолжать мониторинг сердечной деятельности вплоть до нормализации интервала QRS.

Синусовая тахикардия обычно не требует лечения. При суправентрикулярной тахикардии, вызывающей ишемию миокарда или гипотонию, может применяться метод прямой электростимуляции сердца. Назначения дигоксина следует избегать, так как он усугубляет блокаду сердца. Пропранолол, видимо, безопасен при лечении рекуррентной суправентрикулярной тахикардии. Электростимуляция сердца является методом выбора при лечении желудочковой тахикардии или фибрилляции. Уменьшать желудочковые аритмии может также назначение фенитоина. При назначении лидокаина возрастает вероятность развития судорожного припадка. Если лидокаин не предотвращает развитие аритмий, то средствами выбора являются пропранолол и бретилийум. Следует избегать назначения хинидина, прокаинамида и дизопирамида, так как они могут увеличивать длительность комплекса QRS и провоцировать развитие блокады у пациентов с передозировкой ТЦА. При блокадах второй и третьей степени может устанавливаться временный водитель ритма. Физостигмин в основном неэффективен в лечении большинства сердечных аритмий, вызванных ТЦА.

Токсическое воздействие на ЦНС при передозировке ТЦА может вызывать нарушение сознания или смерть. Помощь при делирии сводится в основном к созданию спокойной обстановки и убеждению; пациентам с выраженным возбуждением может потребоваться фиксация. У лиц с некупирующимся делирием, который угрожает соматическому состоянию, эффективными могут оказаться низкие дозы бензодиазепинов. Физостигмин, как правило, не рекомендуется к применению вследствие короткой длительности действия и токсичности.

Одним из самых тяжелых медицинских осложнений, развивающихся при передозировке циклических антидепрессантов, являются судорожные припадки. Препаратами первого ряда при судорожных припадках, вызванных циклическими антидепрессантами, являются бензодиазепины, в частности, диазепам или лоразепам. Диазепам вводится внутривенно в дозе 5-10 мг со скоростью 2 мг в минуту. Повторное введение дозы можно осуществлять каждые 5-10 минут, до тех пор пока приступ не купируется. При медленном внутривенном введении бензодиазепинов риск развития остановки дыхания минимален, но реанимационное оборудование должно быть наготове. Лоразепам вводится внутривенно медленно в дозе 1-2 мг каждые несколько минут. Преимуществом лоразепама над диазепамом является более длительный эффект при экстренном использовании (часы в противоположность минутам) вследствие меньшего объема распределения и, возможно, меньшего угнетающего влияния на дыхательную функцию (см. раздел 5). Если бензодиазепины неэффективны, то можно применить фенитоин в дозе 15 мг/кг; при этом вводить фенитоин следует не быстрее чем 50 мг/мин. При более быстром введении возможно развитие тяжелой гипотензии.

Методы форсированного диуреза и гемодиализа малоэффективны вследствие связывания циклических антидепрессантов с белками плазмы и тканями. Кроме того, эти методы способны усиливать нестабильность гемодинамики. Гемосорбция может применяться в крайне тяжелых случаях, но ее использование должно рассматриваться как экспериментальное.

Лекарственные взаимодействия.

Циклические антидепрессанты имеют множество важных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий с другими препаратами, которые могут усиливать их токсичность (табл. 3.7 и 3.8).

Таблица 3.7. Лекарственные взаимодействия с циклическими антидепрессантами

Усиление седативного эффекта

Алкоголь

Антигистаминные препараты

Антипсихотические препараты

Барбитураты, хлоралгидрат и прочие седативные средства

Усиление гипотонии

α-метилдопа (Альдомет)
β-адреноблокаторы (например, пропранолол)
Клонидин
Диуретики
Низкопотентные нейролептики

Усиление кардиотоксичности

Хинидин и прочие антиаритмические средства 1-го типа
Тиоридазин, мезоридазин, пимозид

Усиление холинолитического эффекта

Антигистаминные средства (дифенилгидрамин и прочие)
Антипаркинсонические средства (бензтропин и прочие)
Низкопотентные антипсихотики (особенно, тиоридазин)
Снотворные препараты, отпускаемые без рецепта
Гастроинтестинальные спазмолитики и антидиарейные препараты (Ломотил и прочие)

Другие эффекты

ТЦА могут усиливать действие варфарина
ТЦА могут ослаблять действие гуанетидина

Таблица 3.8. Лекарственные средства, которые могут влиять на уровень циклических антидепрессантов в плазме**Повышают уровень**

Ацетазоламид
Антипсихотические препараты
Дисульфирам
Флуоксетин* и прочие СИОЗС
Глюкокортикоиды
Метилфенидат и амфетамины
Оральные контрацептивы
Салицилаты
Тиазиды
Тиреоидные гормоны

Понижают уровень

Алкоголь (при хроническом злоупотреблении)
Барбитураты и действующие подобно им гипнотические и седативные средства
Карбамазепин*
Интенсивное курение
Фенобарбитал*
Фенитоин*
Примидон*
Рифампицин*

* — сильное влияние

Ингибиторы моноаминооксидазы.

Ипрониазид, первый ИМАО, был синтезирован как противотуберкулезный препарат в 1950-х годах. При клиническом использовании обнаружилось, что он обладает выраженным стимулирующим эффектом и антидепрессивными свойствами. В дальнейшем было показано, что он является ингибитором моноаминооксидазы (МАО). Хотя гепатотоксичность этого вещества препятствовала его дальнейшему

использованию, были разработаны другие ИМАО. На сегодняшний день в США для лечения психических расстройств применяются два препарата из этой группы: фенелзин и транилципромин.⁴⁸

Первой была открыта моноаминоксидаза на наружной мембране митохондрий; этот фермент отвечает, главным образом, за внутриклеточное разрушение биогенных аминов. В пресинаптических нервных окончаниях МАО осуществляет метаболизм катехоламинов, находящихся вне своих везикул. В печени и кишечнике МАО осуществляет метаболизм биоактивных аминов, поступающих с пищей, обеспечивая таким образом важную защитную функцию. Известно, что активность фермента МАО сильно различается у разных людей и увеличивается с возрастом.

Описаны два подтипа МАО (табл. 3.9). Моноаминоксидаза типа А осуществляет преимущественно метаболизм норадреналина и серотонина. МАО типа В действует в основном на фенилэтиламин и бензиламин. Хотя в настоящее время открыты селективные ингибиторы МАО, оба препарата, рекомендованные в США к применению при депрессии, действуют и на МАО типа А, и на МАО типа В.

Таблица 3.9. Сравнение моноаминоксидаз типа А и В

Тип	Локализация	Преимущественные субстраты	Селективные ингибиторы
А	Центральная нервная система, симпатические окончания, печень, кишечник, кожа	Норадреналин, серотонин, дофамин, тирамин, октопамин, триптамин	Клоргилин
В	Центральная нервная система, печень, тромбоциты	Дофамин, тирамин, триптамин, фенилэтиламин, бензиламин, N-метилгистамин	Селегилин*

* — Селективность утрачивается при высоких дозировках (≥ 10 мг в сутки).

Химический состав.

Фенелзин является дериватом гидразина и необратимым ингибитором МАО, в то время как транилципромин обратимо ингибирует МАО. Изокарбоксазид, также являющийся гидразиновым соединением, недавно был снят с производства, но сейчас вновь присутствует на рынке.

Только транилципромин является негидразиновым антидепрессантом-ингибитором МАО. Он имеет структурные характеристики, сходные с амфетамином, и обладает определенными стимулирующими свойствами (рис. 3.1). Селективный ИМАО типа В — *селегилин* одобрен для лечения болезни Паркинсона. При болезни Паркинсона он используется в качестве дополнительной терапии в низких дозах (< 10 мг в сутки). Учитывая, что в таких дозировках он является селективным ингибитором МАО типа В, диета с исключением продуктов, содержащих тирамин, не требуется. В высоких дозах (например, 30 мг в сутки) он может оказывать антидепрессивный эффект, но становится неселективным ингибитором МАО, поэтому ограничения в диете должны соблюдаться.

Фармакология.

После приема внутрь ИМАО хорошо и быстро всасываются. Лекарственные формы для парентерального введения не выпускаются. Как уже упоминалось, данные препараты ингибируют МАО в ЦНС, периферической симпатической нервной системе и прочих тканях, не относящихся к нервной системе, таких как печень и кишечник. Частично они ингибируют также другие ферменты, но этот эффект не имеет клинического значения. При повторном приеме максимальное подавление МАО происходит в течение нескольких дней. Антидепрессивный эффект при приеме ИМАО начинает развиваться в течение 2-4 недель, примерно так же, как и для других антидепрессантов. Так как фенелзин необратимо ингибирует фермент, после

⁴⁸ Указанные препараты, как и другие необратимые ИМАО, не разрешены к применению в России. Имеются лишь 2 препарата, обратимо и селективно блокирующих МАО типа А: пирлиндол (пиразидол) и моклобемид (аурорикс). — *Прим. ред.*

прекращения лечения для восстановления активности необходимо 2 недели (это время требуется для синтеза фермента *de novo*). Хотя транилципромин связывается с МАО обратимо, ее активность после прекращения лечения может восстанавливаться столь же медленно.

Метаболизм

Метаболизм ИМАО понятен не до конца. Ведется полемика по вопросу о том, действительно ли фенелзин полностью разрушается и ацетируется в печени. Известно, что способность к ацетилированию у значительного числа людей замедлена (высокий процент лиц азиатского происхождения и примерно 50% белой и черной рас), но существует мало данных о том, что скорость ацетилирования является клинически значимой для данного типа препаратов. Антikonвульсанты не влияют на метаболизм ИМАО.

Уровень в крови

Хотя сывороточные уровни ИМАО исследованы недостаточно, изучена степень угнетения активности фермента, вызываемая этими препаратами. У фенелзина ингибция более чем 85% от исходного уровня активности тромбоцитарной МАО типа В коррелирует с терапевтической эффективностью. Для достижения такого уровня ингибции обычно необходимы дозировки более 45 мг в сутки. В отношении транилципромина данный тест неинформативен, так как максимальное угнетение тромбоцитарной МАО наступает уже при субтерапевтических дозах препарата.

Взаимодействие с тирамином и прочими аминами

ИМАО инактивируют кишечную и печеночную МАО (МАО типа А). Таким образом, когда пациент, принимающий ИМАО, получает пищу, содержащую вазоактивные амины, они не распадаются, а, напротив, попадают в кровоток и воздействуют на симпатические нервные окончания. Это провоцирует выброс эндогенных катехоламинов, что может приводить к гиперadreнергическим кризам с выраженной гипертензией, гипертермией и прочими симптомами симпатической гиперактивности, включая тахикардию, потливость, дрожь и нарушения сердечного ритма (клинический синдром описан ниже). Некоторые амины, содержащиеся в пище (особенно тирамин, но также фенилэтиламин, дофамин и др.), могут вызвать симпатoadреналовые кризы у пациентов, принимающих ИМАО. По этой причине больные, проходящие курс лечения ИМАО, не должны употреблять пищу, содержащую тирамин и другие вазоактивные амины. Следует исключить также прием симпатомиметиков.

Взаимодействие между ИМАО и серотонинергическими препаратами, включая некоторые ТЦА (например, кломипрамин), СИОЗС и бупирон, также представляет потенциальную опасность для жизни. Перечисленные препараты в комбинации с ИМАО могут приводить к развитию серотонинового синдрома. В слабой форме этот синдром характеризуется тахикардией, гипертензией, лихорадкой, дрожанием глазных яблок, миоклоническими подергиваниями. Тяжелая форма может проявляться выраженной гипертермией, комой, конвульсиями, вплоть до летального исхода. ИМАО также могут вступать в столь же опасные для жизни взаимодействия с некоторыми опиоидными производными, включая меперидин и декстрометорфан.

Методика применения.

В целом, если отбираются соответствующие пациенты и назначаются адекватные дозы, то ИМАО, по меньшей мере, столь же эффективны при больших депрессиях и панических расстройствах, как и другие препараты. В более ранних исследованиях ИМАО проявляли меньшую эффективность, чем ТЦА. Это было обусловлено некачественным отбором пациентов и, что более важно, ИМАО применялись в дозировках, которые сегодня считаются субтерапевтическими. Недавние исследования (например, с применением фенелзина в дозе 45 мг в сутки) показали большую эффективность ИМАО по сравнению с ТЦА. В клинической практике ИМАО часто оказываются эффективными в ситуациях, когда не действуют все другие препараты. В частности, они являются средствами выбора при терапии атипичных депрессий.

Несмотря на сложность их применения, включая ограничения в диете, ИМАО представляют резерв для тех пациентов, у которых другие препараты не действуют или плохо переносятся. По крайней мере в одном исследовании была обнаружена

большая эффективность фенелзина по сравнению с имипрамином при лечении панической тревоги, осложненной полифобическим поведением. ИМАО являются препаратами первого выбора у некоторых пациентов с атипичной депрессией или депрессией с паническими симптомами, хотя сегодня предпочтительнее СИОЗС, более удобные в применении.

Подготовка к лечению ИМАО

Перед назначением ИМАО важно проинформировать пациента о риске взаимодействия с пищевыми продуктами, напитками и медикаментами, содержащими амины. Пациенты должны ясно понимать необходимость диетических ограничений, и врачу рекомендуется полностью разъяснить эти вопросы перед применением препарата. Следует избегать внепланового назначения ИМАО, потому что неизбежный риск при их использовании требует осторожного подхода и сотрудничества с пациентом.

Полезно иметь заранее подготовленный список ограничений (табл. 3.10), который необходимо передать пациенту. Целесообразно заручиться поддержкой семьи в планировании питания, чтобы избежать употребления запрещенных продуктов. Следует обсудить с больным симптомы гипертонического криза и дать четкую инструкцию, что в случае повышения давления необходимо немедленно связаться с лечащим врачом или обратиться в кабинет неотложной помощи. При последующих визитах следует выяснить, соблюдает ли больной предписанные дозировки препарата и диетические ограничения. Нужно серьезно воспринимать и корректировать любые нарушения режима терапии. Если пациент сообщает о незначительном нарушении диеты, нужно разъяснить, что содержание тирамина в разных порциях пищевых продуктов может варьировать. Поэтому нарушение диеты, прошедшее однажды без последствий, не исключает возможность развития гипертонического криза в следующий раз. Угрожающие жизни гипертонические кризы или повторяющиеся нарушения предписанного диетического режима должны побудить врача продумать возможность отмены ИМАО. Пациентам необходимо осознавать свойства назначенных препаратов, и они обязаны информировать других врачей и дантистов, что принимают ИМАО.

Таблица 3.10. Образец инструкции для пациентов, принимающих ингибиторы МАО

1. Следует избегать определенных пищевых продуктов и напитков:

Все сыры, за исключением свежего домашнего сыра (творога)

Мясо

- Говяжья печень
- Куриная печень
- Копченые колбасы
- Салами
- Другие копченые (заготовленные без использования заморозки) мясопродукты

Рыба

- Икра
- Копченая (заготовленная без использования заморозки) рыба
- Сельдь (сушеная или соленая)
- Вяленая рыба, паштет из креветок

Овощи

- Перезрелые авокадо
- Фасоль, бобы
- Квашеная капуста

Фрукты

- Перезрелые фрукты, консервированный инжир

Прочие продукты

- Дрожжевые экстракты (например, Мармит, Боврил)

Напитки

- Красное вино типа кьянти

— Пиво, содержащее дрожжи (неочищенное)

Несколько продуктов и напитков, которые могут употребляться только в умеренном количестве:

— Шоколад

— Кофе

— Пиво

— Вино

2. **Если вы посещаете другого врача** или дантиста, сообщите ему, что вы принимаете ИМАО. Эта мера предосторожности особенно важна в ситуациях, когда требуется назначение других препаратов или вам предстоит стоматологические процедуры или операция.

3. **Не принимайте никаких медикаментов** без разрешения врача.

Избегайте всех обезболивающих препаратов, продаваемых без рецепта, кроме чистого аспирина, ацетаминофена (Тайленол) и ибупрофена.

Не принимайте никаких лекарств от простуды и аллергии, кроме чистого хлорфенирамина (Хлор-Триметон) или бромфенирамина (Диметан).

Избегайте всех препаратов и ингаляторов, облегчающих носовое дыхание.

Избегайте всех противокашлевых средств, кроме чистого настоя гуайфенезина (простого Робитуссина).

Избегайте всех стимуляторов и диетических таблеток.

4. **Немедленно сообщите врачу** о любой сильной головной боли, тошноте, рвоте, боли в груди или других необычных симптомах. Если ваш врач недоступен, обращайтесь в кабинет неотложной помощи.

Кроме введения диетических ограничений, важно информировать пациентов относительно наиболее частых побочных эффектов, особенно ортостатической гипотензии, бессонницы и возможной сексуальной дисфункции, а также о том, что терапевтический эффект развивается постепенно, через 3-4 недели лечения.

Выбор препарата

Несмотря на то что фенелзин был лучше изучен клинически, он вызывает больше побочных эффектов, чем транилципромин. К числу наиболее заметных относятся прибавка веса и сонливость, а также явления, похожие на антихолинергические (такие как сухость во рту). Фенелзин чаще вызывает импотенцию и аноргазмию. Хотя гепатотоксичность при приеме фенелзина встречается редко, он имеет более высокий риск возникновения опасных или смертельных нарушений функции печени, чем транилципромин (считается, что за гепатотоксичность ответственна гидразиновая часть препарата).

Хотя транилципромин вызывает меньше побочных эффектов, он может провоцировать развитие выраженной бессонницы. Безопасным и эффективным лечением бессонницы является назначение на ночь 0,5 мг клоназепама или 50 мг тразодона. Несмотря на то что при применении транилципромина риск гипертонического криза несколько выше, при отмене препарата функция фермента МАО нормализуется быстрее, чем при отмене фенелзина. У пациентов, не переносящих седативные препараты, транилципромин может быть препаратом первого выбора среди ИМАО.

Применение ИМАО

Лечение ИМАО начинают с низких доз. Затем, при переносимости побочных эффектов, дозировку постепенно повышают. Выраженность побочных эффектов, включая ортостатическую гипотензию, с течением времени, как правило, уменьшается. Лечение фенелзином обычно начинают с дозы 15 мг 2-3 раза в сутки (7,5-15,0 мг в сутки у пожилых), изокарбоксазидом с 10 мг 3 раза в сутки и транилципромином с 10 мг 2-3 раза в сутки (5-10 мг в сутки у пожилых). Если позволяют побочные эффекты, то дозировку фенелзина можно увеличивать на 15 мг в неделю до 45-60 мг/сутки (у пожилых 30-60 мг в сутки); дозировку изокарбоксазида и транилципромина — на 10 мг в неделю до 30-40 мг в сутки. Может потребоваться назначение высоких доз данных препаратов (до 90 мг/сутки), хотя это превышает рекомендации производителя. При проведении длительной противорецидивной терапии наиболее эффективно применение полных терапевтических доз, однако для

устранения побочных эффектов или коррекции клинического эффекта широко используется варьирование дозы.

Терапевтический эффект часто развивается в течение 2-4 недель. Целью терапии, как и в случае ТЦА, является достижение терапевтического эффекта при возможно меньшей токсичности. Это эмпирический процесс, требующий терпеливой и осторожной регуляции дозировки. Перед отменой фенелзина вследствие отсутствия эффекта некоторые врачи предпочитают определять уровень тромбоцитарной MAO. Если результаты показывают неадекватное угнетение MAO (85% от исходного уровня или же 85% от нормальных величин), то при клинической переносимости препарата следует назначить более высокую дозу.

Отменяют ИМАО осторожно, уменьшая дозировку постепенно в течение недели или больше. При резкой отмене препарата описаны редкие случаи развития делирия. После прекращения приема ИМАО уровень MAO возвращается к норме не сразу. Поэтому отменять диетические и медикаментозные ограничения следует не ранее чем спустя 2 недели после прекращения приема транилципромина и через 14 дней после отмены фенелзина. При замене ИМАО на ТЦА необходимо выдерживать такие же периоды. При добавлении ТЦА к ИМАО отмечались выраженные и даже смертельные взаимодействия. В целом рекомендуется отмена ТЦА за 2 недели, флуоксетина за 5 недель, других препаратов за 2 недели до назначения ИМАО.

Применение при беременности.

Опыт применения ИМАО у беременных невелик. По этой причине следует избегать их использования, особенно в I триместр беременности. При наличии тяжелой депрессии в качестве альтернативы можно использовать СИОЗС, ТЦА и ЭСТ.

Побочные эффекты и токсичность.

Опасения по поводу токсичности ИМАО сильно ограничивают их применение. Тем не менее у пациентов, соблюдающих диету, эти препараты могут быть безопасны и эффективны.

Ортостатическая гипотензия

Ортостатическая гипотензия является дозозависимым симптомом и может ограничивать терапию. У больных, дополнительно принимающих диуретики и антигипертензивные препараты, гипотензивный эффект усиливается. Следует рекомендовать пациентам медленно вставать из положения сидя или лежа, особенно после пробуждения утром, и принимать горизонтальное положение при головокружении. В положении лежа на спине гипотензия почти всегда купируется, за исключением случаев передозировки или при комбинированной терапии с антигипертензивными препаратами. В редких случаях при выраженной или непрекращающейся гипотензии требуется инфузионная терапия. Применения прессорных аминов, по возможности, следует избегать.

Побочные эффекты со стороны ЦНС

На фоне применения ИМАО могут возникать бессонница и жажда. В этом случае можно применять низкие дозы бензодиазепинов или trazодона. При использовании ИМАО, особенно фенелзина, может появляться дневная сонливость. Ее выраженность обычно уменьшается по мере адаптации к препарату.

Гиперадренергический криз

Гиперадренергические кризы возникают при употреблении симпатомиметиков или прессорных аминов, таких как тирамин, которые содержатся в некоторых продуктах питания и напитках. Результатом такой реакции может быть шок или инфаркт миокарда. К развитию криза может привести прием любых симпатомиметиков, а также L-допы и ТЦА (табл. 3.11). Симптоматика кризов включает сильную боль в сердце, обильное потоотделение, мидриаз, нервно-мышечную возбудимость, гипертензию (которая может быть злокачественной) и нарушения сердечного ритма.

В случае появления любого из этих симптомов больному необходимо связаться со своим врачом или обратиться в кабинет неотложной помощи. При выраженной симптоматике с целью блокады α -адренергических рецепторов внутривенно вводится 5 мг фентоламина; при необходимости инъекцию повторяют. В дальнейшем, через 12-36 часов, для стабилизации артериального давления фентоламин можно вводить

внутримышечно каждые 4-6 часов в дозе 0,25-0,50 мг. Нитропруссид натрия чрезвычайно эффективен, но для безопасного применения требует длительного мониторинга артериального давления. При слабых и умеренных гиперadrenergических реакциях наиболее распространенным методом является назначение нифедипина, блокатора кальциевых каналов. В последнее время целесообразность его применения дискутируется, так как при urgentном использовании в случае злокачественной гипертензии он способен вызывать опасное для жизни падение артериального давления. В кабинете неотложной помощи пациенту рекомендуют раскусить капсулу нифедипина и проглотить содержимое. Обычно эффективны дозы в 10-20 мг, которые спустя некоторое время можно принять повторно для профилактики или лечения рецидива. Некоторые врачи профилактически обеспечивают пациента капсулами с нифедипином. Так же как и при лечении феохромоцитомы, при гиперadrenergических кризах не рекомендуется использовать β -блокаторы, так как их применение может усилить вазоконстрикцию и усугубить гипертензию. При этом α -adrenergические эффекты купироваться не будут. После проведения этапа неотложной терапии важно установить причину криза. Если причиной явилось намеренное несоблюдение диеты, следует пересмотреть возможность продолжения терапии ИМАО.

При комбинировании ИМАО с серотонинергическими препаратами может развиваться серотониновый синдром (см. далее в параграфе «Передозировка»).

Сексуальная дисфункция

У незначительного числа больных может развиваться сексуальная дисфункция. У мужчин она представлена в виде импотенции или, что более часто, задержанной эякуляции; у женщин — в виде аноргазмии. Важно спрашивать у пациентов о наличии сексуальной дисфункции, так как некоторые люди стесняются сами говорить на эту тему. Для лечения сексуальной дисфункции, вызванной ИМАО, применяется ципрогептадин, но его эффективность остается под вопросом. Кроме того, он сам вызывает некоторые побочные явления. Аноргазмия иногда исчезает самопроизвольно.

Другие побочные эффекты

При приеме любых ИМАО были отмечены случаи увеличения веса; изредка сообщалось и о снижении веса, наиболее часто на фоне приема транилципромина. Отмечались явления, подобные холинолитическим, хотя они и не обусловлены мускариновым антагонизмом. Эти побочные эффекты менее выражены, чем наблюдаемые при применении ТЦА, однако при приеме фенелзина пациенты достаточно часто испытывают сухость во рту. У пожилых больных могут развиваться запоры или задержка мочи. Некоторые пациенты, напротив, отмечают появление тошноты и диареи. Также встречаются потливость, гиперемия кожных покровов или ознобы. В редких случаях при применении фенелзина может возникать тяжелая гепатотоксичность. Периферический отек, вероятно, является следствием воздействия препарата на мелкие сосуды и тяжело поддается коррекции.

Наконец, некоторые больные жалуются на мышечные подергивания или ощущения, напоминающие удар электрическим током. Для лечения применяют клоназепам, однако появление неврологических и нейропатических симптомов может указывать на нарушение всасывания витамина В₆. В этой ситуации необходимо добавление в рацион пиридоксина (витамин В₆) в дозе 50-100 мг в сутки.

Передозировка.

При передозировке ИМАО крайне опасны. В связи с тем, что они циркулируют в сыворотке крови в очень низких концентрациях и сложно проводить количественный анализ, данных относительно терапевтического или токсического уровня этих препаратов в плазме недостаточно. Клинические проявления токсичности могут развиваться постепенно. Часто они появляются в течение 12 часов и достигают своего пика за 24 часа. Поэтому в случае любой значительной передозировки необходимо наблюдение за пациентом, даже если в кабинете неотложной помощи он выглядит удовлетворительно. После бессимптомного периода может развиваться **серотониновый синдром**, включающий гипертермию и перевозбуждение вегетативной нервной системы. Нервно-мышечная возбудимость достаточно выражена, чтобы вызвать рабдомиолиз, который, в свою очередь, ведет к почечной недостаточности. Вслед за фазой возбуждения может последовать угнетение ЦНС и

сердечно-сосудистый коллапс. К смерти на раннем этапе могут привести судороги или аритмии, позднее — асистолия, аритмии, гипотензия или почечная недостаточность. Реже развиваются гемолиз и коагулопатия, которые также вносят свой вклад в тяжесть состояния и смертность.

Терапия должна заключаться в промывании желудка с последующим назначением сорбирующего раствора внутрь. При возникновении таких симптомов, как делирий, гипертермия и гипертензия или гипотензия, требуется тщательная гомеостатическая терапия. Возбуждение можно купировать посредством внутривенного введения лоразепама или диазепама. Однако впоследствии эти препараты могут усилить угнетение ЦНС, так что злоупотреблять ими не следует. Вследствие более короткого периода полувыведения при многократном применении предпочтительнее лоразепам. Назначения нейролептиков, особенно низкопотентных препаратов, таких как хлорпромазин, следует избегать, так как они могут усиливать гипотензию. Для купирования судорожных припадков применяется медленное внутривенное введение лоразепама в дозе 1-2 мг или диазепама в дозе 5-10 мг. При необходимости введение препаратов можно повторять каждые 10-15 минут. Нервно-мышечная возбудимость или ригидность могут быть настолько сильны, что способны вызвать нарушение дыхания вследствие снижения податливости стенок грудной клетки. Мышечная возбудимость и ригидность могут способствовать возникновению лихорадки, гиперметаболического статуса и рабдомиолиза. Существует несколько сообщений о случаях успешной терапии этих состояний дантроленом натрия, миорелаксантом прямого действия. У одного пациента *успешным* явилось внутривенное введение дантролена в дозе 2,5 мг/кг каждые 6 часов в течение 24 часов. В дальнейшем целесообразно продолжать терапию более низкими дозировками в течение нескольких дней. Выраженный серотониновый синдром с гипертермией и мышечной ригидностью лучше всего купируется посредством анестезии и введения миорелаксантов. Тяжелую гипертензию снимают внутривенным введением 5 мг фентоламина (при необходимости возможно повторное введение) или применением нитропруссиды натрия (требует продолжительного контроля артериального давления (АД)). Желудочковые аритмии неплохо поддаются коррекции лидокаином; применения бретилия же следует избегать вследствие его адренергических эффектов.

При взаимодействии ИМАО с меперидином, декстрометорфаном, кломипрамином и СИОЗС или циклическими антидепрессантами может развиваться серотониновый синдром, который клинически напоминает передозировку и лечится согласно тем же принципам.

Взаимодействие с другими препаратами.

Наиболее важные лекарственные взаимодействия представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. Взаимодействие ингибиторов моноаминоксидазы с другими препаратами^a

Препарат	Эффекты
Симпатомиметики (амфетамины, дофамин, эфедрин, адреналин, изопротеренол (Изупрел), метараминол, метилфенидат, оксиметазолин (Африн), норадреналин, фенилэфрин (Неосинефрин), фенилпропаноламин, псевдоэфедрин (Судафед))	Гипертонический криз
Меперидин (Демерол и др.)	Лихорадка, делирий, гипертензия, гипотензия, повышение нервно-мышечной возбудимости, смерть
Пероральные антидиабетические средства	Дополнительное снижение сывороточной глюкозы
L-допа	Гипертонический криз
Трициклические антидепрессанты ^b , венлафаксин ^c	Лихорадка, судорожные припадки, делирий

СИОЗС, кломипрамин, триптофан	Тошнота, спутанность сознания, тревога, озноб, гипертермия, мышечная ригидность, потливость, гиперрефлексия, тахикардия, гипотензия, кома, смерть
Бупропион	Гипертонический криз

а — Это взаимодействие может происходить при использовании селегилина даже в низких дозах.

б — Трициклические антидепрессанты и ИМАО иногда применяются совместно.

с — Схожий эффект.

Литература.

Механизм действия.

Hyman SE, Nestler EJ. *The molecular foundations of psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1993.

Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153:15.

Показания.

Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:139.

Goldbloom DS, Olmstead MR. Pharmacotherapy of bulimia nervosa with fluoxetine: assessment of clinically significant attitudinal change. *Am J Psychiatry* 1993; 150:770.

Golden RN, Rudarfer MV, Sherer MA, et al. Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:139.

Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:53.

Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, et al. A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1169.

Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, et al. Sertraline for social phobia: a double-blind placebo controlled crossover study. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1368.

Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1250.

Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995; 167:374.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Phenelzine versus imipramine in treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988; 145:306.

Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients. *Brain* 1984; 107:81.

Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, et al. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry* 1993; 150:286.

Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1735.

Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:391.

Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:23.

Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:430.

Steiner M. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995; 332:1529.

Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med* 1989; 321:497.

Walsh BT, Stewart JW, Roose SP, et al. Treatment of bulimia with phenelzine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1105.

Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline. *JAMA* 1997; 278:983.

Zisook S, Braff DL, Click MA. Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of atypical depression. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:31.

Применение.

Fontaine R, Ontiveros H, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:234.

Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:387.

Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:769.

Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, et al. Identification of true drug response to antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:782.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Loss of drug effects during continuation therapy. *Am J Psychiatry* 1993; 150:562.

Renaud J, Axelson D, Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Safety* 1999; 20:59.

Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry, American Psychiatric Association. Tricyclic antidepressants: blood level measurements and clinical outcome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:155.

Побочные эффекты.

Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:323.

Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual dysfunction: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:406.

Johnston AJ, Lineberry CG, Ascher JA. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:450.

Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage, overdose, and management of complications. *Am Heart J* 1982; 163:401.

Nelson JC, Jatlow PI, Brock J, et al. Major adverse reactions during desipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1055.

Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1069.

Rabkin J, Quitkin F, Harrison W, et al. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part I: A comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:270.

Rabkin J, Quitkin F, McGrath P, et al. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part I: Treatment correlates and clinical management. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:2.

Rosenstein DL, Nelson C, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:289.

Shulman KI, Walter SE, MacKenzie S, et al. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9:397.

Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705.

Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:459.

Передозировка.

Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 15):45.

Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313:474.

Linden CH, Rumack BH, Strehlke C. Monoamine oxidase inhibitor overdose. *Ann Emerg Med* 1984; 13:1137.

Применение при беременности.

Cohen LS, Altshuler LL. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 4:21.

Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246.

Глава 4. Нормотимики (стабилизаторы настроения).

Нормотимики (стабилизаторы настроения, тимоизолептики) представляют собой разнообразную группу препаратов, применяемых преимущественно для лечения маниакально-депрессивного психоза (биполярного расстройства). Препараты данной группы сглаживают проявления циркулярных аффективных нарушений (колебаний настроения патологического характера). Они эффективны при лечении маниакальных и, в меньшей степени, депрессивных состояний. Наиболее распространенные нормотимики — это литий и противосудорожные средства: вальпроаты и карбамазепин. Некоторые новые антиконвульсанты и атипичный антипсихотик клозапин⁴⁹ также обнаружили нормотимические свойства в предварительных исследованиях. К другим препаратам, обладающим определенными нормотимическими эффектами, относятся блокатор кальциевых каналов — верапамил, а также мощный бензодиазепиновый транквилизатор — клоназепам. Несмотря на широкое применение вальпроевой кислоты, в клинических исследованиях наиболее изучена эффективность лития.

Общие рекомендации по применению нормотимиков.

Биполярное аффективное расстройство — это тяжелое психическое заболевание, для которого характерно развитие как маниакальных, так и депрессивных фаз. Лишь у небольшой части больных симптоматика приобретает длительное (хроническое) течение. Получены убедительные данные в пользу проведения длительной профилактической терапии после эффективного лечения острых аффективных нарушений. На протяжении последних 30 лет основным препаратом, используемым для лечения биполярного расстройства, был литий. Благодаря длительному применению эффективность, ограничения и побочные эффекты лития очень хорошо документированы. Преимущества и недостатки лечения вальпроевой кислотой описаны гораздо хуже. Тем не менее многие опытные клиницисты считают, что по эффективности она эквивалентна литию, но лучше переносится большинством больных, поскольку вызывает меньше побочных эффектов и проста в применении. Поэтому вальпроевая кислота рассматривается как препарат первой линии. Однако полностью адекватного лечения биполярного расстройства не существует. В качестве нормотимиков в настоящее время испытываются несколько новых противосудорожных препаратов.

⁴⁹ Другие атипичные антипсихотики (рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол) также обнаружили эффективность при лечении маниакальных состояний и реже при вторичной профилактике биполярного психоза. — *Прим. ред.*

В учебных программах мы советуем не увлекаться полипрагмазией, поскольку существует опасность возникновения кумулятивных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Хотя основу лечения биполярного расстройства может составлять лишь один препарат, например вальпроевая кислота, в силу самой природы биполярного расстройства со временем может потребоваться дополнительное назначение антидепрессантов, нейролептиков, бензодиазепинов и других соединений. Известно, например, что почти у двух третей больных полной ремиссии или продолжительной стабилизации состояния при монотерапии литием не достигается.

В качестве основного средства при лечении биполярного расстройства, по возможности, должен назначаться один препарат; например, если реакция на вальпроевую кислоту неудовлетворительна, ее следует заменить литием или карбамазепином. Однако в реальной практике врач не имеет возможности последовательно испытывать каждый из множества существующих препаратов. Поэтому обычно к вальпроевой кислоте добавляют либо литий, либо другое противосудорожное средство, наблюдая за возможными взаимодействиями лекарств. Если целью является монотерапия, то при переходе от одного препарата к другому применяют вытесняющий подход: уменьшают дозу первого препарата и постепенно увеличивают дозу второго.

Биполярное расстройство — тяжелое и зачастую опасное для жизни заболевание. Поэтому, как и при других тяжелых заболеваниях (рак, гипертония и т. д.), врач не должен полностью избегать комбинированной терапии. В тех случаях, когда применение одного нормотимика не обеспечивает полного эффекта, рекомендуется сочетать вальпроевую кислоту или какое-либо другое соединение из группы основных препаратов (литий, карбамазепин, габапентин) с дополнительным нормотимиком. Например, можно комбинировать такие препараты, как литий, карбамазепин, габапентин или ламотриджин и топирамат, понимая при этом, что контролируемые исследования всех комбинаций этих препаратов пока отсутствуют. При комбинировании препаратов необходимо соблюдать осторожность, поскольку возрастает риск токсичности препаратов. В некоторых случаях целесообразен мониторинг концентрации обоих препаратов в крови. Одной из наиболее распространенных ошибок при лечении биполярного расстройства является слишком длительное назначение антидепрессантов, которое может индуцировать или пролонгировать маниакальное состояние.

Врач вместе с пациентом должен подбирать дозу и режим приема препаратов, всегда стараясь найти оптимальную схему лечения. Для улучшения результатов лечения больные должны вести дневник, в котором следует отмечать колебания настроения и влияние лекарственного режима на различные фазы аффективного расстройства.

Литий.

Литий — это самый легкий из твердых элементов периодической таблицы. Фармакологической активностью обладает катион лития. Терапевтическое значение лития было открыто Кейдом, который в 1949 году случайно заметил его успокаивающее воздействие на животных. Позже он испытал литий на 10 больных с манией и добился значительного улучшения их состояния. Вскоре после этого литий стал использоваться в терапевтических целях в Австралии и Европе. В США, однако, вплоть до 1970 года было запрещено использовать литий, поскольку в 1940 году были зафиксированы случаи тяжелого, иногда смертельного отравления литием, употреблявшимся как заменитель соли. Клиническое применение лития в США было разрешено уже тогда, когда проведенные в Европе исследования вне всякого сомнения доказали его эффективность при лечении маниакальных состояний.

Фармакология.

Всасывание.

Литий выпускается в таблетках или капсулах (табл. 4.1) в виде карбоната, который меньше раздражает желудочно-кишечный тракт, чем хлорид. В каждой таблетке по

300 мг содержится 8 ммоль лития. Поскольку литий — одновалентный ион, 8 ммоль лития соответствуют 8 мэкв. Применяется также сироп цитрата лития, в 5 мл которого содержится 8 ммоль лития. Литий хорошо всасывается при приеме внутрь. Для стандартных препаратов максимальный уровень в плазме крови обнаруживается через 1,5-2 часа после приема; существуют также препараты пролонгированного действия, которые достигают максимального уровня через 4-5 часов после приема. Лекарственные формы для парентерального введения не выпускаются.⁵⁰

Таблица 4.1. Препараты лития

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Карбонат лития	Эскалит	Капсулы и таблетки по 300 мг
	Карбонат лития	Капсулы и таблетки по 300 мг
	Литонат	Капсулы по 300 мг
	Литотабс	Таблетки по 300 мг
Карбонат лития пролонгированного действия*	Литобид	Таблетки по 300 мг
	Эскалит CR	Таблетки по 450 мг
Сироп цитрата лития	Цибалит-S	8 мэкв в 5 мл ^а
	Сироп цитрата лития	8 мэкв в 5 мл ^а

а — 8 мэкв лития соответствуют 300 мг карбоната лития.

* — В России разрешен к применению суточный пролонг карбоната лития — контемнол (500 мг).

Уровень в крови.

Терапия солями лития проводится под контролем его концентрации в плазме крови. Именно повышенная концентрация, а не разовая доза препарата определяет его терапевтический и токсический эффекты. Концентрация может выражаться в миллиэквивалентах на литр (мэкв/л) или в миллимолях на литр, или в миллимолярах (мМ). Все эти способы выражения концентрации эквивалентны, поскольку литий — одновалентный ион. Для измерения концентрации лития используют плазменную фотометрию или методы атомного поглощения, применяемые также для определения концентрации натрия и калия. Обычно измерения проводят через 12 часов после последнего приема препарата (перед первым утренним приемом). При однократном приеме на ночь утренний уровень препарата будет на 10-20% выше, чем при разделенном на несколько раз приеме.

Распределение.

Литий распределяется по всем жидким средам организма, хотя его концентрация в нервных клетках может быть несколько ниже, чем в плазме крови. Препарат проникает в спинномозговую жидкость с некоторой задержкой, однако через 24 часа устанавливается равновесие между содержанием лития в крови и в мозге. Так же как и натрий, литий циркулирует в крови, не связываясь с белками плазмы. В пожилом возрасте количество воды в организме уменьшается на 10-15%. Следовательно, объем распределения лития уменьшается. Кроме того, с возрастом снижается скорость гломерулярной фильтрации (СГФ). Поэтому пожилым больным следует назначать литий в меньших дозах.

⁵⁰ В отечественной практике применяется оригинальный препарат оксibuтират лития, имеющий лекарственную форму для парентерального введения. — *Прим. ред.*

Выделение.

Почти весь литий (95%) выделяется почками. Он фильтруется в клубочковой системе и реабсорбируется, так же как натрий, на 70-80% в проксимальных канальцах и в меньшей степени в петле Генле. Однако в противоположность натрию литий не реабсорбируется в дистальных канальцах. Таким образом, диуретики, действующие на дистальные канальцы (например, тиазиды), не усиливают выделение лития. Фактически, литий и натрий реабсорбируются в проксимальных канальцах конкурентно. Поэтому при дефиците натрия, который может быть вызван применением тиазидных диуретиков, обезвоживанием или ограничением потребления пищевой соли, усиливается задержка лития проксимальными отделами нефрона. Это приводит к повышению концентрации лития в плазме крови. Тиазиды, как правило, повышают уровень лития на 30-50%. Поэтому при совместном применении тиазидов необходимо уменьшать дозы лития. С другой стороны, диуретик фуросемид, действующий проксимальнее тиазидов (на петлю Генле), блокирует реабсорбцию лития до такой степени, что сывороточный уровень лития вообще не повышается. Тем не менее необходимо измерять концентрацию лития у всех больных, получающих диуретики.

Максимальная экскреция лития наблюдается в первые часы после достижения максимальной концентрации препарата, затем она продолжается с меньшей скоростью в течение нескольких дней. У здоровых людей **период полувыведения** лития составляет приблизительно 24 ± 8 часов. Выделение лития напрямую связано с СГФ. Период полувыведения может значительно удлиняться у пожилых больных со сниженной СГФ, а также при нарушении функции почек. При повышении СГФ, например во время беременности, клиренс лития возрастает.

Механизм действия.

Механизм действия лития и других нормотимиков.

Литий обладает множеством эффектов на нервную систему при концентрации, близкой к терапевтической, которая составляет 1 мМ. Литий оказывает как быстрые, так и долговременные эффекты на высвобождение серотонина и норадреналина нервными окончаниями. При более высоких концентрациях он действует на трансмембранные ионные насосы. При длительном применении лития нарушается сопряжение между рецепторами ряда нейромедиаторов и передающими сигнал G-белками. Несмотря на столь интересные эффекты, ведущий механизм действия лития в настоящее время пытаются объяснить гипотезой истощения запасов инозитола и действием лития на wnt-опосредованный сигнальный механизм.⁵¹ Однако ни для одной из этих гипотез не установлено прямой связи с лечением маниакально-депрессивных расстройств.

Гипотеза истощения запасов инозитола

Рецепторы многих нейромедиаторов (например, α_1 -адренергические, 5-HT₂-серотонинергические и мускариновые холинергические рецепторы) связаны с помощью G-белка G_q с ферментом фосфолипазой C, который гидролизует мембранный фосфолипид фосфатидилинозитолбисфосфат (ФИФ₂), с образованием двух вторичных посредников, диацилглицерола и трифосфата инозитола (ИФ₃) (рис. 4.1).

⁵¹ Wnt — один из пептидов, выполняющий функцию внутриклеточного трансмиссера. — Прим. ред.

связанных с фосфатидилинозитолом нейромедиаторов опосредует терапевтические эффекты лития.

Регуляция wnt-механизма передачи сигнала и 3β -киназа гликогенсинтазы

Помимо антиманиакальных эффектов литий обладает тератогенным действием, что показано на эмбрионах африканской когтистой жабы *Xenopus laevis*. Ранее предполагалось, что ингибирование ИМФазы обуславливает не только нормотимические эффекты, но и негативное воздействие лития на раннее развитие некоторых моделей организмов. В настоящее время установлено, что тератогенные эффекты лития связаны не с ингибированием ИМФазы, а с его способностью ингибировать 3β -киназу гликогенсинтазы (КГС- 3β). КГС- 3β ингибирует сигнальный механизм, в котором ключевой передающей молекулой является пептид под названием wnt. При ингибировании wnt-пептида молекулярными средствами удалось воспроизвести тератогенные эффекты лития у нескольких видов животных. Существует вероятность, что механизм, участвующий в процессе развития мозга, может также участвовать в трансформации тканей мозга в ответ на фармакологическое воздействие. Поскольку до сих пор, несмотря на более чем десятилетнее исследование, не установлен точный механизм, по которому ингибирование ИМФазы может вызывать антиманиакальные эффекты, гипотеза об ингибировании КГС- 3β дает новую возможность для исследований в этой области. Для проверки этой гипотезы у людей необходимо синтезировать селективные ингибиторы КГС- 3β .

Регуляция аденилатциклазы

Как отмечалось выше, литий обладает выраженным ингибирующим действием на аденилатциклазу в большинстве тканей, включая головной мозг. Хотя необходимая для данного эффекта концентрация выше терапевтической, данный механизм может объяснять некоторые побочные эффекты лития. Литий ингибирует активацию аденилатциклазы тиреоид-стимулирующим гормоном (ТСГ) и антидиуретическим гормоном (вазопрессином). Этим частично объясняются антитиреоидные эффекты лития, а также его способность вызывать нарушение концентрационной функции почек.

Показания.

Известно, что литий эффективен при лечении биполярного расстройства, как для терапии острых маниакальных приступов, так и для профилактики рецидивов. Применение лития при других психических заболеваниях изучено значительно хуже (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Показания к терапии литием

Препарат выбора

Маниакальные приступы

Профилактика биполярного расстройства

Потенцирование трициклических антидепрессантов

Применяется, но другие препараты предпочтительнее

Депрессивные приступы биполярного расстройства, основная терапия

Возможно применение

Циклотимия

Шизофреноформное расстройство

Шизоаффективный психоз

Профилактика униполярного расстройства (при умеренной выраженности депрессии текущего эпизода)

Противоречивые или предварительные данные

Агрессивное поведение

Аффективно нестабильное расстройство личности

Неэффективен или эффективность не доказана

Злоупотребление алкоголем

Тревога
Булимия
Шизофрения

Биполярное расстройство.

Литий является наиболее хорошо изученным и широко применяемым препаратом при лечении биполярного расстройства. Приблизительно у 70% больных на определенной стадии лечения литием наступает, как минимум, умеренное улучшение состояния. Однако в большинстве случаев монотерапия литием не обеспечивает полностью адекватного лечения всех фаз заболевания. Литий наиболее эффективен при лечении маниакальных приступов и рецидивов мании, менее эффективен при профилактике рецидивов депрессии и неэффективен при купировании депрессивных приступов. В любой фазе биполярного расстройства литий можно сочетать с другими препаратами. При маниакальных приступах целесообразно сочетать литий с нейролептиками и бензодиазепинами. При депрессивных приступах чаще всего дополнительно назначают антидепрессанты. Ввиду сложности клинической картины биполярного расстройства, лечение каждой фазы этого заболевания рассматривается в отдельных разделах.

Маниакальная фаза

Многочисленные контролируемые исследования продемонстрировали, что примерно в 70-80% случаев литий, при концентрации 1 мМ в плазме крови, эффективен при лечении острых маниакальных приступов. Также было показано, что монотерапия маниакального приступа литием эффективнее монотерапии нейролептиками. Улучшение состояния наступает обычно на 10-14-й день после начала применения лития. Для полного выздоровления может потребоваться от 4 и более недель. При умеренно выраженных маниакальных симптомах, когда не требуется экстренная помощь и отсутствуют нарушения поведения, можно применять монотерапию литием. При выраженных маниакальных приступах, особенно в тех случаях, когда необходима срочная госпитализация, терапевтический эффект лития развивается слишком медленно. Раньше при лечении острых маниакальных приступов в дополнение к литию назначали нейролептики в полных терапевтических дозах (например, 8-10 мг галоперидола). В отличие от бензодиазепинов, которые оказывают только седативный эффект, нейролептики обладают и собственно антиманиакальными свойствами. С появлением относительно малотоксичных атипичных антипсихотиков стало возможным добавлять эти препараты в схему лечения более свободно, не опасаясь вызвать характерные для нейролептиков экстрапирамидные нарушения, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) или дистонию. В целях минимизации нежелательных побочных эффектов высоких доз антипсихотиков (см. главу 2) и для временного усиления седативного эффекта в начале лечения маниакальных приступов обычно назначают бензодиазепины (например, 1-2 мг лоразепама или 0,5 мг клоназепама каждые 2 часа) как в сочетании с монотерапией литием, так и в сочетании с нейролептиками. Целая серия неконтролируемых и контролируемых исследований показала эффективность при лечении маниакальных приступов блокатора кальциевых каналов верапамила, применяемого обычно при лечении гипертензии. Верапамил можно добавлять к терапии литием и нейролептиками отдельно или в комбинации с бензодиазепинами (см. главу 5). При резистентных маниях (см. ниже раздел «Терапевтически резистентная мания») можно комбинировать литий с противосудорожными препаратами, такими как вальпроевая кислота, карбамазепин, габапентин или ламотриджин. Гипоманиакальные эпизоды достаточно хорошо купируются монотерапией литием. Однако, если гипомания возникает на фоне профилактики литием, необходимо временно назначить **дополнительные препараты**. Если в промежутке между маниакальными или гипоманиакальными эпизодами концентрация лития в плазме крови поддерживалась на уровне 0,8 мМ или ниже, можно увеличить дозу лития до 1,0 мМ (если позволяют побочные эффекты) и дополнительно назначить нейролептик до полного исчезновения симптоматики. Затем лечащий врач должен сопоставить частоту рецидивов и побочные эффекты, наблюдаемые у больного, и решить вопрос о повышении концентрации лития в крови.

При лечении любого маниакального больного необходимо обеспечить спокойную обстановку. Требуется ясно и твердо установить ограничения и уменьшить действие

провоцирующих факторов. Если госпитализированные больные пытаются симулировать прием препаратов, необходимо контролировать этот процесс и использовать жидкие формы, например цитрат лития. В случае отказа от лечения ввиду нарушения критики, свойственной психическим заболеваниям, требуется недобровольная госпитализация, которая оформляется в судебном порядке.

Терапевтически резистентная мания

Предикторами низкой эффективности лития при лечении мании являются недостаточный эффект терапии литием в анамнезе, частая смена фаз, симптомы дисфории, смешанные аффективные состояния, коморбидные психические расстройства (включая расстройства личности) и сопутствующие соматические заболевания. Соматические заболевания могут затруднять достижение адекватной концентрации лития в крови. Например, при заболеваниях почек нарушается экскреция лития и, следовательно, требуется тщательный мониторинг как концентрации лития, так и солевого баланса. При дисфункции синоатриального узла возникает вопрос, безопасно ли использовать литий в отсутствие водителя ритма? Деменция, даже в легкой форме, также затрудняет применение лития (как и других психотропных препаратов), поскольку повышается риск развития лекарственной энцефалопатии. Сочетание маниакального эпизода с любым соматическим заболеванием или с неаффективным психическим расстройством приводит к тому, что больной либо не получает адекватные дозы лития, либо слабо реагирует на них.

Если после 2-3 недель приема терапевтических доз нормотимиков не наступает заметного улучшения, следует задуматься, нет ли у больного какого-либо сопутствующего соматического или психического заболевания, включая злоупотребления лекарственными препаратами, которое мешает достижению эффекта. При недостаточной эффективности комбинации лития и нейролептиков может помочь один из противосудорожных препаратов — вальпроевая кислота или карбамазепин. В настоящее время многие клиницисты сразу назначают вальпроевую кислоту в качестве препарата выбора при лечении биполярного расстройства.

Некоторые больные, резистентные как к литию, так и к противосудорожным препаратам, хорошо реагируют на комбинированную терапию. При этом можно по-разному комбинировать противосудорожные препараты (вальпроевую кислоту, карбамазепин, габапентин, ламотриджин и клоназепам)⁵² с литием и нейролептиками. Однако при комбинированной терапии возрастает риск неврологических побочных явлений, особенно у пожилых больных. Существуют данные об успешном комбинировании вальпроевой кислоты с карбамазепином у больных, резистентных или интолерантных к литию. Вследствие фармакокинетических взаимодействий дозу вальпроевой кислоты следует увеличить, а дозу карбамазепина уменьшить. Кроме того, карбамазепин может ускорять метаболизм одновременно назначаемых нейролептиков и бензодиазепинов, которые метаболизируются через систему цитохрома P450 3A4 (см. ниже раздел «Применение противосудорожных препаратов в психиатрии»). При очень тяжелых маниях, когда препараты первой линии неэффективны, применяется электросудорожная терапия (ЭСТ). Преимуществом ЭСТ является быстрое наступление эффекта. Часто ремиссия достигается после 6 сеансов (сеансы проводятся 3 раза в неделю). ЭСТ не относится к методам первой линии, в частности из-за того, что лечение биполярного расстройства требует длительной профилактической терапии, которая не может проводиться с помощью ЭСТ. ЭСТ безопасна и эффективна у больных, получающих литий или нейролептики. При использовании вальпроевой кислоты или карбамазепина повышается судорожный порог, что требует некоторой коррекции лечения.

Депрессивная фаза при биполярном расстройстве

При длительном течении биполярного расстройства периодически необходимо проводить терапию антидепрессантами. В настоящее время считается, что применение антидепрессантов при биполярном расстройстве повышает риск перехода в маниакальную или гипоманиакальную фазу или индуцирует развитие быстрой цикличности. Переход в маниакальную фазу может наблюдаться фактически после любого курса антидепрессивной терапии и ЭСТ. Поэтому при лечении депрессивных эпизодов биполярного расстройства антидепрессанты обязательно

⁵² В последнее время к этому списку антиконвульсантов, эффективных при лечении мании и биполярного расстройства, присоединился топирамат (топамакс). — *Прим. ред.*

сочетают с нормотимиками и, по возможности, сокращают время их применения. Такой подход кардинально отличается от лечения монополярной (рекуррентной) депрессии (см. главу 3). С течением времени некоторые больные с хроническими суицидальными наклонностями могут чувствовать себя лучше при использовании одного лития (влияние других нормотимиков на суицидальное поведение изучено хуже), чем при длительном применении антидепрессантов. Если в течение депрессивной фазы возникают психотические симптомы, необходимо дополнительно назначить нейролептики или прибегнуть к применению ЭСТ.

Все современные антидепрессанты эффективны при лечении депрессивной фазы биполярного расстройства. Вероятность перехода в маниакальную фазу ниже при применении бупропиона, чем при использовании других антидепрессантов, однако такая возможность существует и для бупропиона. Литий не очень эффективен при лечении депрессивных эпизодов биполярного расстройства, но у отдельных больных улучшение наступает и при монотерапии литием. Другие нормотимики (вальпроаты) также более эффективны в качестве аниманиакальных средств, чем антидепрессанты. Предварительные данные свидетельствуют, что антидепрессивным действием при биполярном расстройстве обладает ламотриджин.

Электросудорожная терапия эффективна во всех фазах биполярного расстройства, включая депрессию. Применять ЭСТ следует в случае неэффективности лекарственной терапии, наличия в клинической картине психотических симптомов, кататонии, суицидальных тенденций или при беременности.

Таким образом, если депрессивный эпизод возникает у больного с биполярным расстройством, который не принимал литий или другой нормотимик, терапию следует начинать с назначения лития или вальпроатов вместе с антидепрессантами или соответствующей психотерапией, либо в сочетании обоих методов. Выбор метода лечения зависит от реакции на терапию в анамнезе и тяжести текущего приступа. При выраженной депрессивной симптоматике следует назначить комбинированную терапию с антидепрессантами. Если депрессия развивается у больного, длительно принимающего литий, необходимо иметь в виду возможность развития гипотиреоза, который, как известно, может имитировать или усиливать симптомы депрессии.

При появлении признаков мании необходимо прекратить прием антидепрессантов и продолжать терапию нормотимиками (литием, вальпроатами или другими препаратами). Однако маниакальный эпизод, вызванный приемом антидепрессантов, может продолжаться и после их отмены. В этом случае необходимо назначить аниманиакальную терапию в полном объеме, которая может включать, помимо нормотимиков, нейролептики или бензодиазепины. После завершения депрессивной фазы целесообразно отменить антидепрессанты и продолжить профилактическую терапию нормотимиками (см. главу 3).

Смешанные эпизоды

Эпизоды, клиническая картина которых характеризуется смешанными симптомами мании и депрессии, лучше лечить как манию, то есть одним из нормотимических препаратов (литием, вальпроатами, карбамазепином, габапентином или ламотриджином) или их комбинацией. Как и при лечении маниакальной фазы, ЭСТ применяется у резистентных больных, а также там, где требуется быстрое достижение результата. Даже при эффективности ЭСТ больным следует проводить профилактику нормотимиками. При смешанных эпизодах, как и при маниях, возможно дополнительное назначение нейролептиков. Бензодиазепины являются препаратами выбора для достижения дополнительной седации. Следует воздержаться от применения антидепрессантов, поскольку они могут ухудшить общее течение эпизода. При резистентных к терапии смешанных состояниях некоторые исследователи рекомендуют использовать тиреоидные гормоны: тироксин (T_4) или L-трийодотиронин (T_3). При этом уровень тиреоидных гормонов в крови доводится до верхней границы нормы.

Профилактика биполярного расстройства

Больные с биполярным расстройством нуждаются в длительном лечении, поскольку практически у всех возникают рецидивы. Многочисленные открытые и двойные слепые плацебо-контролируемые исследования подтвердили, что литий уменьшает частоту и выраженность как маниакальных, так и депрессивных фаз. Однако литий полностью не устраняет рецидивы. Литий может уменьшать

субсиндромальную эмоциональную лабильность у больных с нелеченым биполярным расстройством. Клинический опыт свидетельствует, что литий более эффективен при профилактике маниакальных эпизодов, чем депрессивных. Во время приема лития многие больные отмечают симптомы субдепрессии. Считается, что литий менее эффективен при частых рецидивах, особенно при быстрой цикличности (более трех эпизодов в год). При быстрой отмене лития даже у стабильных больных может проявиться феномен отдачи в виде быстрого развития нового маниакального эпизода (см. ниже раздел «Отмена лития»). В целях профилактики развития новых фаз после купирования маниакального эпизода следует назначить препарат или препараты (литий, вальпроаты, карбамазепин, габапентин или ламотриджин), которые были эффективны при лечении этого эпизода. Все нейрорептики, которые использовались в качестве дополнительной терапии при лечении острой фазы, необходимо постепенно отменить, за исключением больных, у которых известно, что монотерапия нормотимиками без нейрорептиков приводит к развитию рецидива. Для уменьшения риска побочных эффектов, в том числе риска развития ПД, в данной ситуации следует по возможности назначать атипичные антипсихотики. У некоторых терапевтически резистентных больных эффективным оказывается применение клозапина.

После купирования депрессивной фазы биполярного расстройства для профилактики новых фаз необходимо, по возможности, использовать только нормотимики, а прием антидепрессантов следует постепенно прекратить. Существуют противоречивые данные об оптимальной концентрации лития в плазме крови, необходимой для профилактики. Хотя по некоторым данным для эффективной профилактики достаточно поддерживать концентрацию лития на таком низком уровне, как 0,4 ммоль/л, в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном у 94 пациентов, было показано, что в группе больных с концентрацией лития в плазме крови 0,8-1,0 ммоль/л клинический эффект был значительно выше, чем у больных с концентрацией лития 0,4-0,6 ммоль/л (Gelenberg et al., 1989). У больных с низкой концентрацией лития риск развития тяжелых, преимущественно маниакальных эпизодов, был в три раза выше, чем в группе больных с высокой концентрацией лития в плазме крови. Кроме того, в группе больных с низкой концентрацией лития значительно чаще отмечалась смена фаз в течение одного эпизода. Основным недостатком применения высоких концентраций лития считается увеличение частоты побочных эффектов, влияющих на качество жизни. Однако при длительном применении стандартных концентраций лития развитие почечной недостаточности или других угрожающих жизни осложнений маловероятно. Профилактическую терапию целесообразно начинать с достижения концентрации лития 0,8-1,0 ммоль/л и с одновременным проведением психообразовательных программ относительно возможности развития побочных эффектов. Тем больным, которые плохо переносят такую концентрацию лития, следует подобрать другой нормотимик.

При отсутствии профилактического эффекта в течение 6-12 месяцев приема лития необходимо назначить другой препарат. В таком случае обычно назначают вальпроаты в виде монотерапии или в комбинации с литием. Кроме того, имеются данные по эффективности габапентина и ламотриджина при лечении резистентной формы биполярного расстройства. Большинство работ представляют собой небольшие исследования без тщательно спланированного дизайна. Тем не менее несколько исследовательских групп установили, что присоединение любого из двух вышеупомянутых противосудорожных препаратов к актуальной монотерапии нормотимиками или комбинированной терапии приводит к улучшению симптоматики у резистентных больных примерно на 50% (см. ниже). Применение карбамазепина при профилактике биполярного расстройства в литературе рекомендуется в меньшей степени. Широко используется периодическое присоединение к терапии нейрорептиков. Такой подход стал возможен благодаря появлению новых атипичных антипсихотиков, которые значительно реже вызывают как краткосрочные, так и отдаленные побочные эффекты, чем типичные нейрорептики. Учитывая тот факт, что у больных биполярным расстройством выше риск возникновения ПД, длительное использование типичных нейрорептиков необходимо свести к минимуму.

Тяжесть течения и социальные последствия биполярного расстройства требуют обязательного проведения профилактической терапии, несмотря на возможность развития побочных эффектов. Некоторые больные не соглашались с необходимостью проведения длительной профилактической терапии (особенно подростки) и

настаивают на прекращении лечения. Перед прекращением профилактической терапии необходимо удостовериться, что состояние больного стабильно (т. е. отсутствуют резидуальные симптомы). Отмену необходимо проводить постепенно, чтобы избежать риска быстрого развития рецидива. Важно также обеспечить наблюдение за больным, желательно с привлечением близких родственников.

Профилактика биполярного расстройства с быстрой цикличностью

У некоторых больных с биполярным расстройством рецидивы отмечаются более трех раз в год. Такой тип течения, называемый быстрой цикличностью, слабо реагирует на терапию литием, хотя эффект лития превосходит плацебо. Существуют доказательства, что в этих случаях в качестве препарата первой линии лучше использовать вальпроаты.

Быстрая цикличность чаще встречается у женщин. Эта форма не имеет особой генетической основы. У многих больных быстрая цикличность возникает во время лечения антидепрессантами. Инициировать частые приступы могут все классы антидепрессантов и даже ЭСТ. Существуют данные о предрасположенности к быстрой цикличности больных с заболеваниями щитовидной железы, хотя эти результаты не всегда подтверждаются при повторных исследованиях.

При лечении больных с быстрой цикличностью полезно графически отмечать колебания настроения и прием препаратов. Необходимо провести исследование щитовидной железы и при обнаружении патологических процессов назначить соответствующее лечение. Многие клиницисты рекомендуют назначать T_4 для подъема уровня ТСГ даже при нормальной концентрации свободного T_4 , хотя на этот счет отсутствуют систематические исследования. Не следует слишком быстро отказываться от приема лития или вальпроатов, так как при быстрой цикличности улучшение часто наступает только через год после начала лечения, даже если избегать назначения антидепрессантов. Антипсихотическую терапию, которая часто применяется для стабилизации состояния, рекомендуется назначать в умеренных дозах из-за риска развития ПД. Риск развития ПД значительно ниже при использовании новых атипичных антипсихотиков, особенно тех из них, которые в наименьшей степени блокируют D_2 -рецепторы: оланзапина, кветиапина или zipразидона. Перспективным препаратом для лечения биполярного расстройства с быстрой цикличностью является клозапин, практически не вызывающий экстрапирамидных нарушений. Применение антидепрессантов при быстрой цикличности следует, по возможности, избегать. Антидепрессанты показаны только в случае тяжелых депрессий у больных, резистентных к монотерапии нормотимиками. Период приема антидепрессантов необходимо максимально ограничить. Если назначение антидепрессанта отчетливо сокращает продолжительность цикла, необходимо назначить антидепрессант, относящийся к другому химическому классу. Существуют данные, что такие препараты, как бупропион, мirtазапин, нефазодон, а также СИОЗС реже вызывают переход в маниакальную фазу по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА), однако мнения на этот счет весьма противоречивы. Селективные ингибиторы моноаминооксидазы типа А также подходят для лечения этой формы биполярного расстройства, но в США в настоящее время не используются. ЭСТ может быть лучшим способом лечения депрессии у больных с быстрой цикличностью, хотя нередко вызывает инверсию фазы.

Униполярная депрессия.

Как подтверждает большинство исследований, литий обладает некоторой антидепрессивной активностью, но неэффективен при лечении униполярной депрессии, где он используется, в основном, в качестве дополнительного средства, потенцирующего действие антидепрессантов (см. главу 3).

Потенцирование действия антидепрессантов литием

Приблизительно у 30% больных с выраженной депрессией при приеме антидепрессантов отмечается лишь незначительное улучшение состояния, а еще у 30% состояние остается без изменений. При замене одного антидепрессанта другим до начала улучшения может пройти несколько недель. Поэтому для лечения резистентных или частично резистентных больных разработан целый ряд подходов, в которых к исходному антидепрессанту присоединяется другой препарат. Эффективность добавления лития была подтверждена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, а также в клинической практике. Литий может

потенцировать действие различных антидепрессантов, включая СИОЗС, ТЦА и ИМАО. Однако по некоторым данным, скорость достижения эффекта и его устойчивость выше при сочетании с ТЦА, чем с СИОЗС. Опубликованы также и отрицательные результаты. Кроме того, в литературе сообщалось о нескольких случаях инверсии фазы. Корреляция между клиническим эффектом и концентрацией лития в плазме крови не установлена.

Примерно у 50% больных присоединение лития может приводить к усилению действия антидепрессантов. При резистентности к полным дозам антидепрессантов терапию литием следует начинать с 300 мг 2-3 раза в день. Через 5-7 дней или в случае появления побочных явлений нужно определить концентрацию лития в плазме крови. Считается, что минимальная эффективная концентрация лития составляет 0,4 ммоль/л, хотя некоторые больные чувствительны к меньшим дозам лития. Улучшение после начала дополнительной терапии литием наступает на 2-3 неделе, хотя у некоторых больных терапевтический эффект развивается раньше.

Атипичные психозы: шизоаффективный психоз и шизофреноформное расстройство.

Согласно 4-ому изданию *Руководства по диагностике и статистике психических заболеваний* (DSM-IV) для шизоаффективного психоза характерно чередование периодов с выраженными психотическими симптомами без аффективных проявлений и периодов с выраженными маниакальными и депрессивными симптомами. При шизофреноформном расстройстве отмечаются симптомы шизофрении, которые длятся менее 6 месяцев. Симптоматика появляется внезапно, и на высоте психоза наблюдаются растерянность и спутанность сознания. У многих, но не у всех, больных отсутствует уплощение аффекта, типичное для шизофрении.

Больные с шизоаффективным психозом и шизофреноформным расстройством представляют собой гетерогенную группу и имеют различный долгосрочный прогноз. Однако все еще неясно, какие больные в дополнение к антипсихотикам должны получать терапию, направленную на коррекцию нарушений аффективной сферы (например, литий, вальпроаты или другие противосудорожные препараты, антидепрессанты или ЭСТ).

Опираясь на современные знания, при назначении лития или вальпроатов для лечения шизоаффективного психоза, шизофреноформного расстройства или другого атипичного психоза нужно учитывать следующие положения:

1. Психозы с острым началом на фоне психического здоровья у лиц с нормальным социальным функционированием при катamnестическом наблюдении чаще оказываются аффективного происхождения, чем шизофренического. Наличие аффективных расстройств у родственников помогает подтвердить этот диагноз. Дисфорическую манию с психотическими проявлениями можно спутать с шизофреноформным расстройством.

2. Если в клинической картине шизоаффективного психоза наблюдаются умеренные или выраженные аффективные нарушения с нейровегетативными проявлениями, необходимо назначить литий, вальпроаты или другие противосудорожные препараты. Препаратами выбора при лечении шизоманиакальных состояний являются литий, вальпроаты и, возможно, атипичные антипсихотики. При лечении шизодепрессивных состояний используются антидепрессанты. Такая терапия помогает при нарушениях настроения, сна и аппетита, даже если галлюцинации, бред или нарушения мышления остаются устойчивыми.

3. Если единственным или ведущим психотическим симптомом является паранойя, вероятность диагноза атипичного маниакального или депрессивного психоза повышается, особенно при наличии наследственной отягощенности аффективными расстройствами или нейровегетативных нарушений в клинической картине.

Циклотимия.

Циклотимия — хроническое аффективное расстройство, при котором гипоманиакальные эпизоды чередуются с эпизодами субдепрессии, характеризующейся потерей жизненных интересов и чувства удовольствия. По тяжести эти эпизоды не соответствуют критериям развернутой мании или депрессии.

В семейном анамнезе у таких больных часто встречаются аффективные расстройства. Циклотимию необходимо дифференцировать с расстройствами личности и злоупотреблением лекарственными препаратами. При лечении циклотимии часто используется литий, хотя и с меньшим эффектом, чем при лечении биполярного расстройства. Как и при биполярном расстройстве с быстрой цикличностью, для улучшения состояния может понадобиться длительное применение лития — год и более. Литий должен применяться в тех же концентрациях, что и при продолжительном лечении биполярного расстройства.

Расстройства пищевого поведения.

По некоторым данным, литий может быть эффективен при лечении булимии. Однако у больных, злоупотребляющих слабительными средствами и диуретиками, повышается риск развития токсических эффектов лития. Поскольку в настоящее время при лечении булимии широко применяются СИОЗС и другие антидепрессанты, литий используется только в тех случаях, когда булимия возникает у биполярных больных, резистентных к вальпроатам или другим противосудорожным препаратам.

Алкоголизм.

Литий неэффективен при лечении первичного алкоголизма. Более перспективными считаются другие препараты, например налтрексон. Однако, если после детоксикации выясняется, что злоупотребление алкоголем вторично или коморбидно по отношению к биполярному расстройству, назначается литий или вальпроаты. Поскольку применение лития при злоупотреблении алкоголем небезопасно, не следует его назначать до проведения детоксикации.

Расстройства личности.

Имеются два основных показания использования лития и других нормотимиков: лечение эмоциональной нестабильности и лечение декомпенсации при пограничных и других расстройствах личности. Сложность заключается в том, что больные с расстройством личности, у которых литий (или антидепрессант) оказывал эффект, могли иметь сопутствующее первичное аффективное расстройство, которое проявлялось как расстройство личности или осложняло его клиническую картину.

Обычно положительный эффект достигается при концентрации лития 0,6-1,2 ммоль/л, хотя необходимы дальнейшие исследования эффективности лития у эмоционально нестабильных больных. Нормотимические средства могут применяться при отчетливых колебаниях настроения и аффективной лабильности. Если после 12 недель их применения эффект отсутствует, необходимо отменить этот препарат и назначить другое лечение.

Агрессивное и враждебное поведение.

По некоторым данным, литий эффективен для подавления приступов ярости как у взрослых с антисоциальным расстройством личности, так и у непсихотических агрессивных детей с поведенческими расстройствами. Обычно литий применяется при концентрации в плазме 0,6-1,3 ммоль/л. Более высокий эффект, по-видимому, достигается, если имеются сведения о наследственной отягощенности аффективными расстройствами или подтверждения того, что агрессивность является проявлением скрытого циркулярного аффекта. Следует объяснить больному и членам его семьи, что литий — это средство лечения агрессивности, выявленное эмпирическим путем, и его эффективность в этих случаях доказана недостаточно.

Применение.

До начала терапии литием.

Разработано несколько общих правил предварительного обследования больного перед началом терапии литием (табл. 4.3). Некоторые клиницисты рекомендуют перед началом терапии литием делать также общий анализ крови (ОАК), так как литий вызывает небольшое увеличение числа лейкоцитов. Поскольку литий может ухудшать работу синоатриального узла, препарат назначается только тем больным с

дисфункцией синусового узла, у которых имеется искусственный водитель ритма. Нет необходимости воздерживаться от приема лития до тех пор, пока не готовы результаты обследования щитовидной железы, так как это не представляет опасности для больного. При обнаружении патологии щитовидной железы ее можно лечить после начала приема лития. Предварительное измерение суточного клиренса креатинина необходимо только при заболевании почек. Если в процессе подбора оптимальной дозы выявляется низкий клиренс лития или в начале терапии при приеме малых доз поддерживается очень высокая концентрация лития в плазме крови, необходимо провести измерение клиренса креатинина. Показанием к измерению клиренса креатинина является также значительное повышение концентрации креатинина или лития в плазме крови в процессе терапии.

Разработан ряд методов для определения индивидуальной дозировки с использованием пробных доз лития. Пациенту дают 600 мг лития и спустя сутки измеряют концентрацию лития в крови, после чего по номограмме определяют примерную суточную дозу.

Таблица 4.3. Общие правила применения лития

До начала терапии

История болезни

Физикальное обследование

Кровь: азот мочевины, креатинин

T₄, T₃ поглощение на смолах, ТСГ

Электрокардиограмма (ЭКГ) с полосой ритма рекомендуется у больных старше 50 лет или с заболеваниями сердца

Общий анализ крови (необязательно)

Человеческий хорионический гонадотропин (тест беременности), при необходимости

Начальная дозировка

По 300 мг 3 раза в день

Пожилым или больным с заболеваниями почек по 150-300 мг два раза в день

Пробы крови

Берутся примерно через 12 часов после последнего приема

В начале терапии каждые 5 дней для подбора дозы

Когда концентрация стабилизируется, берутся реже

У стабильных пациентов берутся каждые 3—6 месяцев

Берутся немедленно при подозрении на интоксикацию

Контрольный мониторинг (у стабильных больных)

Креатинин, ТСГ каждые 6 мес.

Больным старше 40 лет или с заболеваниями сердца дополнительные ЭКГ по показаниям

Пробные дозы, назначаемые пожилым, должны быть меньше (табл. 4.4). Такой подход используется для выявления больных с пограничными значениями диапазона доз, в том числе больных с недиагностированной почечной недостаточностью. Тем не менее, поскольку для оптимальной терапии требуется постепенно увеличивать дозы лития, определение дозировки по номограмме не заменяет тщательного мониторинга побочных эффектов и концентрации лития в плазме крови.

Таблица 4.4. Тестовое определение суточной дозы лития у пожилых

Исходная концентрация лития в крови (ммоль/л)	Прогнозируемая суточная доза
<0,05	3600 мг
0,05-0,09	2700 мг

0,10-0,14	1800 мг
0,15-0,19	1200 мг
0,20-0,23	900 мг
0,24-0,30	600 мг
>0,30	Назначать с чрезвычайной осторожностью

Дозы, которые необходимо использовать для достижения концентрации лития $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л, спрогнозированы на основании концентрации, определенной через 24 часа после однократного приема 600 мг лития. Воспроизведено из: Cooper TB, et al. Am J Psychiatry 1976; 133:440.

Перед началом приема необходимо предупредить больных, что эффект развивается медленно и быстрое увеличение дозы может быть опасно. Больные не должны изменять количество потребляемой соли, находиться на диете, приводящей к снижению веса, а также принимать диуретики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) без медицинского контроля. Последнее особенно важно, поскольку сейчас НПВП, такие как ибупрофен и напроксен, доступны без рецепта.

Концентрация в крови.

Для оценки безопасности и эффективности терапии измеряют концентрацию лития в плазме крови, так как доза лития не является адекватным показателем. Поскольку концентрация лития в зависимости от режима введения может сильно изменяться, лучше всего проводить измерения строго через 12 часов после приема последней дозы препарата, обычно утром перед первым дневным приемом. Это необходимо разъяснять больным, поскольку недопонимание может привести к путанице и неправильной интерпретации результатов. Все больше и больше используются режимы, при которых на ночь дают полную суточную дозу. При использовании такого режима утренняя концентрация лития будет на 10-20% выше, чем при приеме лития два раза в день.

Период полувыведения лития составляет приблизительно 24 часа, а время, необходимое для достижения стабильной концентрации любого препарата в плазме крови, составляет от четырех до пяти периодов полувыведения. Поэтому брать пробы крови на литий следует не ранее чем через 5 дней после изменения дозировки, если, конечно, нет симптомов интоксикации. Измерения, проведенные до установления стабильной концентрации, могут дать обманчивые результаты, поскольку концентрация еще растет. У пожилых и у больных с патологией почек период полувыведения и время установления стабильной концентрации увеличиваются (часто до 7 дней и более). При подозрении на симптомы интоксикации необходимо прекратить прием лития и немедленно измерить его концентрацию в плазме крови. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать время, прошедшее после последнего приема препарата.

Применение лития.

Начальная доза для взрослых составляет по 300 мг три раза в день (900 мг в сутки). Пожилым или больным с почечной патологией литий назначают в меньших дозах (например, по 150 мг два раза в день). Через 5 дней после начала лечения полезно измерить концентрацию лития в плазме крови. Используя полученные данные, следует увеличить дозировку в пределах терапевтического диапазона, даже если доза определялась по номограмме.

Многие побочные эффекты в начале лечения, например тошнота и тремор, зависят от пиковых концентраций лития в крови. Однако они также могут возникать при меньших значениях концентрации лития, если увеличение концентрации происходит слишком быстро. Концентрацию следует увеличивать медленно во избежание побочных эффектов и для максимального удобства больного. Если в начале лечения появляются нежелательные побочные эффекты, разовую дозу лития следует временно уменьшить, а затем, через несколько дней после исчезновения побочных

явлений, снова медленно увеличивать. Если не получается быстро избавиться от побочных явлений, целесообразно временно назначить нейролептики или бензодиазепины.

Режим приема препарата.

При длительной терапии литием одной из главных проблем является следование больным режиму приема терапии. Оно улучшается при упрощении режима приема препарата. Большинство больных хорошо приспосабливаются к двухразовому приему лития, при котором часто забываемая дневная доза пропускается. У больных, принимающих литий один раз в сутки, реже наблюдается полиурия и структурные anomalies почек, чем у больных, принимающих литий несколько раз в день (см. раздел «Почечные побочные эффекты»). Почки хорошо справляются с высокой концентрацией лития при однократном приеме. По современным данным, литий следует принимать один раз в сутки, особенно если больной плохо соблюдает режим приема терапии или при тяжелой полиурии. По-видимому, не следует давать литий чаще чем два раза в день, за исключением тех случаев, когда резкое повышение концентрации является причиной серьезных побочных эффектов. Если на пике концентрации возникают побочные эффекты, например тремор или тошнота, применяются препараты пролонгированного действия, которые обладают отличной биодоступностью и характеризуются меньшими колебаниями концентрации лития по сравнению со стандартными препаратами. Однако эти препараты всасываются медленно, поэтому при их применении чаще возникает диарея.

Поддержание заданной концентрации.

Как уже говорилось выше, при приеме лития один раз на ночь утренняя концентрация будет на 10-20% выше, чем при двукратном приеме. Рекомендуемые уровни концентрации исходят из режима с двукратным применением лития. При маниакальных приступах терапевтический эффект достигается обычно при концентрации лития в плазме крови 1,0-1,2 ммоль/л. Для достижения более высоких концентраций нет весомых причин. Концентрация, превышающая 1,5 ммоль/л, скорее всего, будет вызывать побочные эффекты. Разовая доза, необходимая для обеспечения терапевтического уровня, зависит от массы тела и СГФ больного. Для взрослых разовая доза, которая обеспечивает концентрацию 1,0 ммоль/л, составляет в среднем 1500 ± 300 мг, однако дозы могут колебаться в пределах 300-3000 мг. По мнению некоторых клиницистов, для достижения такой концентрации на ранних стадиях лечения маниакальных состояний литий необходимо принимать в больших дозах, чем в дальнейшем. Причины этого непонятны.

Для **профилактики** лучше использовать уровни концентрации 0,8-1,0 ммоль/л, хотя они вызывают больше побочных эффектов по сравнению с более низкими значениями.⁵³ Если побочные эффекты достаточно серьезны и мешают проведению длительной терапии, минимальную эффективную концентрацию лития определяют эмпирическим путем. При непереносимости лития в терапевтическом диапазоне доз следует заменить его вальпроатами или карбамазепином.

Мониторинг длительной терапии.

По достижении терапевтической концентрации лития необходимо провести контрольное измерение креатинина плазмы. Контрольные электрокардиограммы (ЭКГ) делаются по клиническим показаниям. Литий может вызывать небольшие изменения ЭКГ, в частности, такие же, как при гипокалиемии. (Необходимо исключить истинную гипокалиемию.) Терапию литием следует прекратить только в случае развития выраженной аритмии.

У стабильных больных достаточно определять концентрацию лития в плазме крови один раз в 3-6 месяцев (чаще при проявлениях интоксикации, при проблемах нерегулярного использования лития или при появлении симптомов биполярного расстройства). Креатинин и ТСГ следует определять каждые 6 месяцев или чаще при появлении признаков поражения почек или щитовидной железы. При необъяснимом повышении концентрации лития требуется проверить функцию почек.

⁵³ В Европе и отечественной практике в профилактических целях принято поддерживать более низкий уровень лития в плазме крови — от 0,4-0,6 до 0,8 ммоль/л. — *Прим. ред.*

Отмена лития.

Как открытые, так и контролируемые исследования показывают, что после отмены лития маниакальные или депрессивные эпизоды могут возобновиться, даже если на протяжении года состояние было стабильным. После внезапного прекращения терапии литием чаще возникают маниакальные состояния. Более чем у половины больных рецидивы возникают в пределах 3 месяцев после отмены лития. Рецидивы депрессии обычно начинаются позже. Примечательно, что у 50% больных фазы возобновляются уже через 5 месяцев, т. е. намного быстрее, чем при терапии литием и даже быстрее, чем до начала лечения (11,6 месяцев) (Suppes et al., 1991). Очевидно, после резкой отмены препарата возникает эффект отдачи. При постепенной отмене лития (в течение 2-4 недель) риск ранних рецидивов уменьшается (Faedda et al., 1993). Из этого следует, что если побочные эффекты не требуют более быстрой отмены, разумно было бы уменьшать прием лития не больше чем на 300 мг в месяц. Существовало мнение, что после отмены лития при повторном применении может возникнуть невосприимчивость к нему. Однако проведенные недавно исследования не подтвердили возникновение такой устойчивости к литию. Необходимы дальнейшие длительные контролируемые исследования по данной проблеме у больных с биполярным расстройством.

Применение в период беременности.

У женщин с биполярным расстройством могут наблюдаться выраженные аффективные симптомы во время беременности и повышается риск развития послеродовых маний или депрессий. Однако использование в первом триместре беременности лития, вальпроатов или карбамазепина приводит к повышению риска тяжелых врожденных дефектов. В каждом случае беременности у больной с биполярным расстройством необходимо оценить риск применения медикаментозной терапии или отказа от нее. Необходимо разработать план мероприятий (и обсудить его с родственниками больной) на случай аффективной фазы, особенно во время первого триместра беременности.

Использование лития в первом триместре сопряжено с риском развития аномалии Эбштейна (Ebstein) (гипоплазия правого желудочка и недостаточность трехстворчатого клапана). Судя по последним эпидемиологическим данным и данным по популяции в целом, степень риска в первоначальном перечне побочных эффектов лития была ошибочно завышена. Однако связь между применением лития в первом триместре беременности и риском аномалии Эбштейна существует. При использовании лития риск аномалии Эбштейна составляет 1 к 2000, что превышает риск для популяции в целом (1 из 20 000 новорожденных) в 10 раз, хотя абсолютный риск невелик и сам по себе не является основанием для прерывания беременности. Используя более новую технологию ультразвукового исследования плода, можно выявить аномалию Эбштейна на сроках беременности до 16 недель. Поскольку во время беременности применение любых нормотимиков сопряжено с определенным риском, при тяжелых маниакальных или депрессивных состояниях средством выбора является ЭСТ. В качестве альтернативных медикаментозных средств, более безопасных, чем литий, карбамазепин или вальпроаты, при мании используются высокопотентные нейролептики и бензодиазепины, а в случае депрессии — имипрамин или флуоксетин.

При использовании лития в более поздние сроки беременности могут возникнуть осложнения у роженицы. Регуляция концентрации лития затрудняется, поскольку во время беременности объем крови увеличивается на 50%, а СГФ — на 30-50%. Во время родов концентрация лития может резко изменяться за счет нарушений диуреза, поэтому во избежание интоксикации необходимо проводить мониторинг лития в плазме крови.

Литий попадает в грудное молоко, где его концентрация примерно в два раза ниже, чем в плазме крови матери. Эффект лития на рост и развитие ребенка неизвестен, поэтому при применении лития грудное вскармливание не рекомендуется.

Применение в пожилом возрасте.

Поскольку с возрастом уменьшаются СГФ и отношение вода/жир, при назначении лития пожилым больным необходимо соблюдать ряд предосторожностей. Начинать терапию следует с более низких доз (например, по 150-300 мг два раза в день). Дозы зависят от возраста и состояния почек. Период установления стабильной концентрации увеличивается (>7 дней), поэтому измерять концентрацию лития в плазме крови и изменять дозировку лития следует реже. Кроме того, врач должен быть осведомлен о любом кардиологическом заболевании. Многие пожилые больные принимают препараты, например диуретики или НПВП, которые могут способствовать проявлению токсических эффектов лития. Наконец, пожилые больные более чувствительны к неврологическим побочным эффектам лития. Перед началом терапии необходимо исследовать когнитивные функции больного и впоследствии тщательно отслеживать начальные признаки появления спутанности сознания. Риск развития спутанности повышается при комбинированной терапии с использованием антидепрессантов, нейролептиков, противосудорожных или антихолинергических препаратов.

Побочные эффекты.

Применение лития затрудняется из-за его **низкого терапевтического** индекса. Выраженные токсические эффекты могут появляться при концентрации лития, незначительно превышающей терапевтическую. Даже при терапевтическом уровне лития у 80% больных возникают побочные эффекты, хотя только 30% из них характеризуются как умеренные или выраженные. Слабые и умеренные побочные эффекты побуждают больных прекратить терапию. Наиболее частыми побочными эффектами являются жажда, полиурия, тремор и увеличение массы тела. Чаще всего побочные явления наблюдаются в начале терапии, когда концентрация растет, или через несколько часов после приема разовой дозы, когда достигается пиковый уровень препарата в крови. Больные, у которых побочные эффекты возникают в течение нескольких часов после приема, могут лучше переносить препараты пролонгированного действия. Можно также изменить режим — принимать препарат чаще и в меньших дозах, однако соблюдать такой режим сложнее для больного.

При повышении концентрации лития в плазме крови вероятность побочных эффектов увеличивается, однако поскольку чувствительность к литию у всех больных разная, его токсичность диагностируется по клиническим проявлениям, а концентрация в плазме крови только подтверждает диагноз. Обычно первые токсические эффекты лития появляются при концентрациях больше 1,5 ммоль/л. Выраженная интоксикация может наблюдаться уже при концентрации 2,0 ммоль/л и почти всегда наблюдается при концентрациях, превышающих 3,0 ммоль/л. Помимо дозозависимой токсичности, литий вызывает идиосинкразические реакции, например дерматологические, которые могут возникать при любой концентрации лития в плазме крови.

Желудочно-кишечные побочные эффекты.

При использовании лития могут возникать тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея и абдоминальные боли. Эти симптомы зависят от дозы и появляются при превышении терапевтической концентрации, а также при ее резком нарастании в начале лечения (даже если фактическая концентрация невысока). Таким образом, эти симптомы характерны для начала лечения и чаще всего транзиторны. Если симптомы интоксикации появляются в начале лечения в ответ на увеличение концентрации, дозу можно временно уменьшить, а затем после исчезновения симптомов увеличивать более медленно. Для уменьшения тошноты литий следует принимать вместе с пищей или использовать пролонгированные формы. В то же время препараты пролонгированного действия чаще вызывают диарею. Больным, которые не переносят карбонат лития, для уменьшения желудочно-кишечных расстройств рекомендуется применять сироп цитрата лития. Желудочно-кишечные симптомы, которые появляются на более поздних стадиях лечения, свидетельствуют о достижении токсического уровня препарата.

Почечные побочные эффекты.

Несмотря на то что обычно литий вызывает нарушение концентрационной способности почек, при поддержании концентрации лития в терапевтическом диапазоне почечная недостаточность развивается редко. Несколько ранних сообщений описывали такие серьезные нарушения, как гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Данные были получены при биопсии почек больных, длительное время применяющих литий. На основе этих данных был поднят вопрос о почечной недостаточности, возникающей при длительной терапии литием. Продолжительные исследования не подтвердили это опасение, но и не дали окончательных гарантий для больных, у которых периодически наблюдается литиевая интоксикация. В одном из исследований, в котором 46 больных, применяющих литий в среднем 8 лет, сравнивали с 16 больными, у которых биопсия почек проводилась по другим показаниям. У больных, находящихся на терапии литием, склероз канальцев и атрофия клубочков наблюдались несколько чаще, чем в контрольной группе, однако эти различия не были статистически достоверными. Изменения клубочковой фильтрации также не были клинически значимыми. В то же время вероятность склероза клубочков и атрофии канальцев была больше у больных, получающих литий два раза в сутки, по сравнению с больными, принимающими литий однократно.

Полиурия

Наиболее частым почечным побочным эффектом длительной терапии литием является полиурия. Она частично связана с антагонистическим действием лития по отношению к АДГ (антидиуретическому гормону), в результате чего образуется недостаточно концентрированная моча. Однако и другие почечные процессы могут участвовать в формировании этого эффекта. Полиурия возникает у 50-70% больных, принимающих терапевтические дозы лития в течение длительного периода. У 10% больных в сутки выделяется более 3 л мочи, что классифицируется как нефрогенный несахарный диабет. Длительный прием лития является самой частой причиной нефрогенного несахарного диабета. Пока неясно, прогрессирует ли полиурия на протяжении терапии. При исследовании 32 больных, принимающих литий в среднем 10 лет, в течение 2 лет не было обнаружено усиления полиурии (Hetmar et al., 1987).

Полиурия, никтурия и жажда причиняют больным много беспокойства, нарушая, как правило, распорядок дня и сон. Симптомы постепенно уменьшаются при снижении дозировки лития и полностью исчезают после отмены препарата. Однако у некоторых больных наблюдается длительное (на протяжении нескольких месяцев) или постоянное нарушение концентрирования мочи, что свидетельствует о структурном поражении почек.

Лечение полиурии. Больным с симптомами полиурии необходимо, во-первых, снизить дозу лития до минимально эффективного уровня. Во-вторых, следует назначить литий один раз в сутки на ночь. В-третьих, можно назначить диуретик, поскольку диуретики оказывают «парадоксальный» эффект, уменьшая полиурию, вызванную литием.

Калийсберегающий диуретик амилорид заметно уменьшает объем выделяемой мочи, но не оказывает значительного влияния на концентрации лития и калия в плазме крови до тех пор, пока сохраняется нормальная функция почек. Амилорид начинают принимать по 5 мг два раза в сутки. При недостаточной эффективности можно увеличить дозировку до 10 мг два раза в сутки. Прием свыше 20 мг в сутки не дает дополнительного эффекта. Принимая амилорид, больные могут не соблюдать диету с ограничением поваренной соли. Тем не менее, в первые несколько недель приема амилорида целесообразно проводить еженедельный мониторинг концентраций лития и калия.

При непереносимости амилорида его заменяют гипотиазидом, который назначают по 50 мг в сутки. При недостаточной эффективности амилорида гипотиазид назначают дополнительно по 50 мг в сутки. Однако следует помнить о том, что тиазиды, отдельно или в комбинации с амилоридом, могут значительно повышать концентрацию лития в плазме крови. Тиазидные диуретики уменьшают объем внеклеточной жидкости, что приводит к компенсаторному усилению реабсорбции натрия и лития. Обычно при монотерапии тиазидами концентрация лития возрастает на 30-50%. Поэтому при монотерапии или комбинированном использовании тиазидов необходимо вдвое уменьшить дозировку лития и раз в неделю определять

концентрацию лития в плазме крови. Затем следует подобрать разовую дозу лития, достаточную для поддержания терапевтической концентрации. Другим побочным эффектом тиазидов является понижение уровня калия. Даже если тиазиды применяются в комбинации с амилоридом, необходимо проводить еженедельный мониторинг концентрации калия. В результате мониторинга определяется концентрация калия и необходимость назначения препаратов калия. Во время приема диуретиков концентрации калия и лития целесообразно измерять одновременно.

Другие почечные эффекты

Иногда во время терапии литием возникает **внезапное повышение креатинина** в плазме при нормальном анализе мочи (например, отсутствие клеток или цилиндров). Такие случаи происходят чаще, чем сообщается в литературе. Обычно этим больным не требуется проводить диагностическую биопсию почек. У большинства из них имеется интерстициальный нефрит (тубулоинтерстициальная нефропатия). При резком увеличении концентрации креатинина необходимо прекратить прием лития и определить суточный клиренс креатинина. Естественно, врач должен исключить литиевую интоксикацию, обезвоживание, обструкцию и другие возможные причины. У больных с острым интерстициальным нефритом клиренс креатинина будет резко понижен. К счастью, на ранних стадиях эти нарушения являются обратимыми и исчезают после прекращения приема лития.

Было опубликовано несколько сообщений о развитии **нефротического синдрома** при использовании лития (Wood et al., 1989). В большинстве случаев нефротический синдром исчезал после отмены лития, но иногда приходилось применять кортикостероиды. При биопсии почек было обнаружено разрушение почечного эпителия (болезнь с минимальными изменениями). Повторное применение лития таким больным противопоказано.

Отеки.

У небольшого числа больных время от времени могут появляться отеки нижних конечностей или лица, не связанные с какими-либо нарушениями функции почек. Отеки обычно исчезают самостоятельно. Если соматическая причина исключена, но отеки доставляют больному беспокойство, рекомендуется назначить диуретик спиронолактон. При назначении спиронолактона следует проводить мониторинг концентрации лития и электролитов (концентрация лития может возрасти при использовании этого препарата).

Неврологические побочные эффекты.

Невыраженные неврологические симптомы могут возникать в начале терапии при увеличении дозировки лития или в ходе дальнейшей терапии, особенно в период достижения пиковой концентрации после приема препарата. Больные жалуются на вялость, быструю утомляемость, слабость и тремор. Частота тремора составляет 7-16 Гц. По характеру он напоминает физиологический тремор и непохож на тремор (по типу «счета денег») при болезни Паркинсона. Тремор усиливается при волнении и при выполнении точных движений. У некоторых больных тремор может усиливаться при сочетанном использовании антидепрессантов. Тремор может доставлять больному беспокойство и нарушать тонкую моторику. Обычно тремор уменьшается при снижении дозировки лития, а также при исключении из диеты кофеина. Если эти меры недостаточны, для уменьшения тремора можно назначить β -адреноблокаторы, например пропранолол. Пропранолол применяют по 10-20 мг за 30 минут до работы, для выполнения которой тремор является серьезной проблемой. Если требуется круглосуточное отсутствие тремора, пропранолол начинают принимать по 10-20 мг два раза в день, при необходимости увеличивая дозу. Больным, у которых при использовании пропранолола появляются побочные эффекты ЦНС, рекомендуется принимать менее липофильный препарат — атенолол по 50 мг один раз в день. Усиление тремора может быть признаком литиевой интоксикации.

У некоторых больных литий может вызывать экстрапирамидные симптомы (ЭПС), а также усиливать ЭПС, вызванные приемом нейролептиков. Взвешивая все за и против, можно сказать, что литий никак не влияет на развитие поздней дискинезии. Опубликовано несколько сообщений о том, что литий может вызывать рецидив ЗНС при назначении вместо нейролептиков у выздоравливающих после ЗНС больных. Возможно, литий вызывает ЗНС и ЭПС по одному и тому же механизму. Такие

сообщения встречаются редко, поэтому литий можно спокойно применять у больных, перенесших ЗНС, не забывая при этом о возможности развития рецидива.

Описано несколько случаев **доброкачественной внутричерепной гипертензии** (ложной опухоли мозга), возникшей во время приема лития. Симптоматика включала в себя головную боль, нечеткость зрения и отек диска зрительного нерва. Даже если литий был причинно связан с развитием ложной опухоли (за счет ингибирования реабсорбции спинномозговой жидкости), такой побочный эффект возникает крайне редко. Возможно, есть смысл проверять глазное дно у больных с жалобами на головные боли или нарушения зрения, возникшие впервые во время терапии литием.

Литий вызывает электроэнцефалографические нарушения у значительного числа больных, однако по-разному или незначительно влияет на судорожный порог. Хотя при психомоторной (височно-лимбической) эпилепсии у некоторых больных наблюдалось ухудшение, у многих больных отмечалось улучшение состояния и отсутствие более тяжелых припадков. Открытое исследование биполярных больных с эпилептическими припадками (большими эпилептическими припадками и сложными парциальными припадками) показало, что литий эффективно влиял на симптомы биполярного расстройства, не увеличивая частоту припадков у больных с активной эпилепсией, а также не индуцируя припадки у больных с эпилепсией в стадии ремиссии (Shukla et al., 1988). Пока не получены новые данные, не следует отменять литий у больных, страдающих одновременно биполярным расстройством и эпилепсией. Вместе с тем необходимо тщательное наблюдение за такими больными. Литий не влияет на концентрацию противосудорожных препаратов в плазме крови.

Если в ходе терапии появляются новые неврологические симптомы, даже легкие, возникает подозрение на интоксикацию литием. Необходимо определить концентрацию лития и временно прекратить прием препарата до тех пор, пока вопрос об интоксикации не будет снят. **Неврологические симптомы средней тяжести** могут возникать при концентрации лития, незначительно превышающей терапевтическую. У пожилых больных, а также у больных с органическими заболеваниями мозга или деменцией симптомы интоксикации могут появиться даже при стандартной терапевтической концентрации лития. Неврологические симптомы средней тяжести включают повышенную нервно-мышечную возбудимость, а именно судороги и фасцикулярные подергивания, ЭПС, атаксию, усиление тремора, дизартрию, нарушение координации, ухудшение концентрации внимания, спутанность сознания, зрительные галлюцинации и нарушение сознания. Симптомы литиевой энцефалопатии, например спутанность сознания или галлюцинации, трудно дифференцировать с симптомами основного заболевания, особенно у больных с сопутствующей деменцией. При комбинировании лития с нейролептиками, применяемыми обычно для лечения мании, вероятность ЭПС и энцефалопатии выше, чем при раздельном использовании этих препаратов.

Тяжелое неврологическое состояние при интоксикации сопровождается атаксией, судорожными припадками, галлюцинациями и делирием. Возможно развитие комы и смертельного исхода. При отравлении литием могут возникать длительные нарушения памяти, нистагм и мозжечковая атаксия.

Когнитивные и психофизиологические побочные эффекты.

Больные, принимающие литий, могут жаловаться на притупление эмоций, чувство обезличивания, ощущение «серости» эмоциональных ощущений или потерю творческих способностей.⁵⁴ Некоторые больные жалуются на ухудшение памяти и затруднение восприятия. Провести количественную оценку этих жалоб очень трудно, поскольку некоторые из них могут отражать исчезновение симптомов гипомании или симптомы легкой депрессии. При обследовании артистов, принимающих литий, обнаружилось, что творческие способности усиливаются, ослабевают или остаются без изменений в зависимости от конкретной личности (Schou, 1984). В ряде работ было показано, что субъективные жалобы на ухудшение памяти частично объясняются эффектом старения и депрессией, хотя литий также может снижать качество выполнения некоторых когнитивных тестов. Проводились тесты на

⁵⁴ Речь идет о так называемом феномене «автоматического существования», описанного швейцарским психиатром О. Н. Arnold в 1974 году у больных, длительно принимавших литий в профилактических целях (Arnold O. N. Beobachtungen rum automatenhaften Oasein unter Lithium-Langzeit-Therapie. // Arzneimittel Fortsch., 1974, Bd. 34, s. 1125-1127). — Прим. ред.

внимание, концентрацию, зрительно-двигательную функцию и память в контрольной группе из 12 человек и в группе из 18 больных, получающих литий (концентрация в крови — 0,7-0,9 ммоль/л) или карбамазепин. Больные, принимающие литий и карбамазепин, не отличались от пациентов контрольной группы (Joffe et al., 1988). Для окончательного разрешения вопроса необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках больных. При жалобах на подобные побочные явления, по-видимому, имеет смысл проводить профилактику, поддерживая концентрацию лития на минимально эффективном уровне. При жалобах на трудности запоминания необходимо исследовать интеллектуальный статус больного и исключить депрессию. В некоторых случаях возможен перевод на альтернативную терапию, например на противосудорожные препараты.

Тиреоидные побочные эффекты.

Литий влияет на различные этапы выработки тиреоидных гормонов, включая поглощение йода, йодирование тирозина и высвобождение T_3 и T_4 . Возможным механизмом развития тиреоидных побочных симптомов является ингибирование ТСГ-чувствительной аденилатциклазы в клетках щитовидной железы. Клинически это проявляется увеличением щитовидной железы с небольшим гипотиреозом или без него. В целом гипотиреоз развивается примерно у 5% больных, длительно принимающих литий (в целом в популяции гипотиреоз встречается в 0,3-1,3% случаев, преимущественно у женщин). У 3% больных, принимающих литий, развивается зоб. Вместе с тем увеличение уровня ТСГ обнаруживается намного чаще. Клиническое значение этого явления остается неясным. Непонятно, надо ли лечить нарушения концентрации ТСГ, если нет нарушений T_3 и T_4 . Если у больных до начала лечения литием обнаруживаются антитела к тканям щитовидной железы, имеется большой риск развития гипотиреоза. У разных больных проблемы с щитовидной железой появляются в разное время после начала терапии литием.

Поскольку литий обладает тиреотоксическим действием, необходимо проводить стандартное обследование щитовидной железы (ТСГ, T_4 и T_3 поглощение на смолах). Кроме того, каждые 6 месяцев следует проверять размеры щитовидной железы и ее функцию (по крайней мере, по уровню ТСГ, наиболее чувствительному к гипотиреозу). При нарушении функции щитовидной железы нет необходимости изменять терапию литием. Следует лишь проконсультироваться у эндокринолога или терапевта и провести адекватное лечение выявленной патологии. В случае возникновения гипотиреоза или зоба обычно назначают тиреоидные гормоны (например, синтетический T_4). Гипотиреоз, в том числе индуцированный литием, может вызвать стойкую депрессию (Yassa et al., 1988). Поэтому, если характер депрессивных приступов изменился или они стали устойчивыми к лекарственной терапии, следует проверить функцию щитовидной железы.

Кардиотоксичность.

Перед началом применения лития следует выяснить у больного наличие сердечных симптомов или заболеваний сердца в анамнезе. Больным старше 50 лет или страдающим сердечными заболеваниями необходимо сделать стандартное исследование ЭКГ. Дополнительные исследования ЭКГ проводятся по клиническим показаниям. При подозрении на заболевания сердца необходимо пройти консультацию у терапевта. При повторных обследованиях следует расспрашивать больного о возможных побочных эффектах лития — головокружении, сердцебиении или перебоях в сердце.

У многих больных, принимающих литий, появляются **изменения на ЭКГ**, например сглаживание или инверсия зубца Т. Обычно эти изменения незначительны, не коррелируют с концентрацией лития в плазме крови и исчезают после прекращения приема лития. Однако нельзя игнорировать другие возможные причины изменения Т-зубца, такие как гипокалиемия.

Аритмии при использовании лития возникают в основном у больных с сердечными заболеваниями. Описаны случаи дисфункции синоатриального узла, такие как синоатриальная блокада и тахикардия. Аритмии могут сопровождаться головокружениями, обмороками, сердцебиением или быть бессимптомными. Они проходят после отмены лития. Больным с первичной дисфункцией синоатриального узла (синдромом слабости синусового узла) литий можно назначать только при

установленном водителе ритма. Иногда для лечения биполярного расстройства используется блокатор кальциевых каналов верапамил. Описаны случаи выраженной брадикардии при сочетании этого препарата с литием.

Опубликовано несколько сообщений о развитии желудочковых аритмий во время приема лития. В ряде описанных случаев больные получали также нейролептики. В настоящее время известно, что некоторые нейролептики (например, тиоридазин или трифлуперазин) являются антагонистами кальция. Вполне возможно, что причиной возникновения аритмий мог быть эффект нейролептиков или комбинированная токсичность.

Кожные реакции.

Кожные реакции появляются при индивидуальной непереносимости лития и не зависят от дозы препарата. Чаще всего возникают акне и псориаз (наиболее частая реакция), макулопапулезная сыпь и фолликулит. В очень редких случаях возможно развитие эксфолиативного дерматита — потенциально смертельно опасной реакции гиперчувствительности. Больным, перенесшим эксфолиативный дерматит, не следует принимать литий в последующем.

Акне

Угреподобные высыпания являются наиболее распространенной кожной реакцией на литий. Если не проводить интенсивного лечения этих высыпаний, они становятся главным препятствием для проведения терапии литием у подростков и молодых людей. Обычно в начале заболевания появляется монотипная сыпь (все очаги в одинаковой стадии развития), локализуемая на лице, шее, плечах и спине. Это может быть впервые возникшая сыпь или обострение предшествующего акне. Обычно акне поддается интенсивному лечению стандартными противогревыми средствами. При устойчивой форме акне следует проконсультироваться у дерматолога, особенно если косметические дефекты являются причиной отказа от приема лития.

Псориаз

Литий может быть причиной появления псориаза или усиливать уже существующий псориаз. Вызванный приемом лития псориаз плохо поддается лечению. Однако после отмены препарата псориаз, как правило, проходит. Принимая решение об отмене лития, необходимо учитывать тяжесть аффективного расстройства. Противосудорожные препараты не влияют на течение псориаза. У некоторых больных с псориазом состояние не ухудшается при приеме лития. Поэтому псориаз не является абсолютным противопоказанием к терапии литием. Однако больным с тяжелой формой заболевания или с псориатическим артритом безопаснее принимать противосудорожные препараты, такие как вальпроаты, карбамазепин, габапентин или ламотриджин.

Другие кожные реакции

Иногда в начале лечения возникают макулопапулезные высыпания (обычно с зудом). В большинстве случаев они проходят самостоятельно. Сообщалось о случаях возникновения бессимптомного фолликулита, который проявляется в виде гиперкератозных эритематозных фолликулярных папул на разгибательных поверхностях, животе и ягодицах. Эти кожные реакции не являются серьезной проблемой и не требуют изменений в терапии литием.

Выпадение волос (алопеция) — редкий побочный эффект лития. При этом необходимо исключить гипотиреоз и другие возможные причины алопеции.

Гематологические эффекты.

Литий вызывает небольшой относительный лейкоцитоз с увеличением нейтрофильной массы, но без нарушения функции. Неблагоприятные последствия этого эффекта неизвестны. Фактически, вызванный литием лейкоцитоз используется для лечения лейкопении. Этот эффект лития необходимо знать для того, чтобы не проводить дополнительные исследования при увеличении числа лейкоцитов. Во время терапии литием общее число лейкоцитов редко превышает 15 000.

Увеличение массы тела.

Увеличение массы тела является крайне неприятным побочным эффектом, который часто служит причиной отказа от приема лития (Garland et al., 1988). По данным некоторых исследований, у 20% больных, длительно принимающих литий, масса тела увеличивается более чем на 10 кг. Было показано, что литий обладает инсулиноподобным действием на метаболизм углеводов. Нейролептики и циклические антидепрессанты также могут вызывать ожирение (предполагаются гипоталамические механизмы этого побочного эффекта). Больные с полиурией не должны компенсировать потерю жидкости высококалорийными напитками, такими как пиво или лимонад. Некоторым больным полезно проконсультироваться у диетолога. При выраженном ожирении литий можно заменить другим препаратом.

Метаболизм кальция.

В единичных случаях и нескольких небольших исследованиях описано незначительное увеличение концентрации кальция и паратиреоидного гормона при приеме лития. Этот эффект появляется крайне редко, если вообще имеет клиническое значение. Однако, так как изменение концентрации кальция в крови связано с некоторыми нервно-психическими расстройствами, при изменении состояния, особенно при появлении депрессии, необходимо измерить концентрацию кальция в плазме крови.

Диагностика и лечение интоксикации, вызванной повышением концентрации лития в плазме крови.

При **легкой степени интоксикации** следует временно прекратить прием лития до нормализации концентрации. Если причина повышения концентрации не обнаружена, следует проверить работу почек — провести анализ мочи и определить клиренс креатинина.

При интоксикации средней и тяжелой степени больной должен быть госпитализирован. Необходимо назначить натрий и несколько раз в день измерять концентрацию лития в плазме крови. При отсутствии сердечной и почечной недостаточности для быстрого снижения концентрации лития часто эффективно введение физиологического раствора внутривенно со скоростью 150-200 мл в час. Данный метод безопасен при адекватном диурезе.

Острое отравление литием.

Острое отравление литием — критическое состояние, которое проявляется характерным клиническим синдромом и развивается при концентрации лития выше 3,0 ммоль/л. Тяжесть и обратимость интоксикации определяются концентрацией лития и продолжительностью приема высоких доз препарата. Поэтому даже при отсутствии клинических проявлений необходимо экстренное лечение. Действительно, на ранних стадиях отравления, несмотря на высокий уровень лития, клинические проявления могут быть относительно легкими, поэтому врач может недооценить опасность ситуации. Для тяжелого отравления характерны как общие, так и неврологические симптомы: тошнота, рвота, диарея, почечная недостаточность, повышение нервно-мышечной возбудимости или мышечная слабость, атаксия, дизартрия, крупный тремор, спутанность сознания, делирий, галлюцинации, эпилептические припадки и ступор. Описаны случаи длительной комы и интолерантности глюкозы. Тяжелое отравление литием может также стать причиной смерти. У больных, переживших тяжелое отравление литием, может развиваться длительная мозжечковая атаксия и тяжелая антероградная амнезия.

При лечении острой литиевой интоксикации основной целью является скорейшее удаление лития из организма. Необходимо сделать токсикологическое обследование, для того чтобы выяснить, какие еще препараты принимал больной. Это особенно важно в случае преднамеренной передозировки. Если больной находится в состоянии комы или ступора, в первую очередь следует обеспечить проходимость дыхательных путей (при необходимости с интубацией) и кардиореспираторную помощь. Если с

момента отравления прошло менее 4 часов, у больных, находящихся в сознании, необходимо стимулировать рвоту, а больным в коматозном состоянии — сделать промывание желудка. Так как в желудочном соке часто выявляется высокая концентрация лития, показана длительная аспирация желудка.

Несмотря на то что литиевая интоксикация — редкое в настоящее время явление, необходимо соблюдать меры предосторожности. Если концентрация лития не превышает 3 ммоль/л и признаки интоксикации выражены слабо, можно скорректировать нарушения водно-электролитного баланса и нормализовать диурез, вводя физиологический раствор со скоростью 150-200 мл/ч (при адекватном диурезе). В случаях, когда концентрация лития превышает 3 ммоль/л и признаки интоксикации выражены значительно, а также в случаях сниженного диуреза или почечной недостаточности необходимо немедленно провести диализ. Если концентрация лития выше 4 ммоль/л и не снижается в течение нескольких часов при скорости введения физиологического раствора 250 мл/ч, диализ проводится независимо от клинических проявлений. Наиболее эффективным методом является гемодиализ, однако можно применять и перитонеальный диализ. После проведения диализа литий поступает в кровь из тканей, поэтому необходимо определять концентрацию лития в плазме крови. Если через 6 часов после диализа концентрация лития снизилась до 1,0 ммоль/л или менее, можно прекращать проведение диализа.

Причины интоксикации.

Хотя повышение концентрации может произойти в результате передозировки, чаще это происходит в результате **нарушения баланса натрия**. Повышение концентрации лития могут вызывать любые причины, приводящие к истощению натрия, например дегидратация, изменение диеты (либо с целью ограничения соли, либо для снижения веса) или применение диуретиков, вызывающих потерю натрия. Предполагалось, что литиевая интоксикация может возникать при повышенном потоотделении вследствие выполнения тяжелых физических упражнений или жары. Вместе с тем, с потом выделяется достаточное количество лития, поэтому повышенное потоотделение не увеличивает концентрации лития. Литий задерживается в организме в результате нарушения почечного кровотока, которое может быть вызвано приемом большого количества НПВП (кроме аспирина) у восприимчивых больных, больных с заболеваниями почек и системными заболеваниями (сердечная недостаточность и цирроз).

Лекарственные взаимодействия.

Этиловый спирт и другие средства, угнетающие ЦНС, включая психотропные и антигипертензивные препараты, взаимодействуют с литием, вызывая седацию или спутанность сознания. Нестероидные противовоспалительные препараты и тиазидные диуретики повышают концентрацию лития и приводят к интоксикации (табл. 4.5). Описаны случаи тяжелой почечной интоксикации при комбинированном применении лития с метронидазолом.

Таблица 4.5. Фармакокинетические взаимодействия с литием

Препараты, повышающие концентрацию лития

Диуретики

- Тиазидные
- Этакриновая кислота
- Спиронолактон
- Триамтерен

Нестероидные противовоспалительные препараты

Антибиотики

- Метронидазол (флагил)
- Тетрациклины

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Препараты, снижающие концентрацию лития

Ацетазоламид
Теofilлин, аминофиллин
Кофеин (слабый эффект)
Осмотические диуретики

Применение противосудорожных препаратов в психиатрии.

Этот раздел посвящен применению противосудорожных препаратов в психиатрии. Эпилепсия и другие неврологические заболевания описываются вкратце, поскольку полное их описание могло бы занять целый том. Два противосудорожных препарата обнаружили эффективность при лечении биполярного расстройства. Еще несколько препаратов изучаются в настоящее время при лечении этого и других психических заболеваний, включая злоупотребление психоактивными веществами. Первым противосудорожным препаратом, использованным при лечении маниакальных состояний, был карбамазепин. Однако сейчас предпочтение отдается вальпроатам. Чаще всего вальпроевая кислота применяется при лечении биполярного расстройства. Карбамазепин также успешно используется при биполярном расстройстве и при некоторых других заболеваниях. Как и литий, вальпроаты и карбамазепин более эффективны при лечении и профилактике маниакальных приступов, чем при лечении депрессий. У фенитоина и барбитуратов не обнаружено нормотимических свойств, и они не применяются для лечения биполярного расстройства. Недавно было зарегистрировано еще несколько перспективных противосудорожных препаратов, применение которых при биполярном расстройстве требует дополнительных исследований. Препарат бензодиазепинового ряда клоназепам, который благодаря своей высокой активности и достаточно большому периоду полувыведения используется обычно в качестве противосудорожного средства, эффективен для лечения панического расстройства. Клоназепам может также применяться как дополнительный препарат при лечении биполярного расстройства или других психотических расстройств в тех случаях, когда требуется дополнительная седация. Более подробно применение клоназепама будет обсуждаться в главе 5.

Несмотря на то что литий является препаратом первого выбора при лечении биполярного расстройства, более чем у 30% больных отмечается либо недостаточный терапевтический эффект, либо непереносимость препарата. Необходимо, по возможности, ограничить применение нейролептиков первого поколения, поскольку они обладают рядом побочных эффектов и увеличивают риск развития поздней дискинезии (тем более что риск развития ПД выше у больных с аффективными расстройствами). Клозапин, вероятно, не вызывает ПД, но обладает множеством других неприятных побочных эффектов, существенно снижающих качество жизни. Безопасность длительного использования атипичных антипсихотиков и их эффективность при лечении биполярного расстройства изучены недостаточно. ЭСТ эффективна при лечении выраженных маниакальных и депрессивных эпизодов, однако не может использоваться для длительной поддерживающей терапии. Таким образом, врачу приходится искать альтернативу литию среди противосудорожных препаратов.

Вальпроаты.

В большом числе хорошо спланированных исследований было показано, что эффективность вальпроевой кислоты при лечении биполярного расстройства сравнима с эффективностью лития. Первоначально вальпроевая кислота применялась в качестве противосудорожного средства для лечения малых (*petit mal*) миоклонических и больших эпилептических припадков. Вальпроевая кислота менее эффективна при лечении парциальных припадков вне зависимости от наличия комплексной симптоматики. В 1995 году вальпроевая кислота была разрешена FDA для применения в качестве аниманиакального средства. Оказалось, что при лечении

быстрой цикличности и дисфорической мании вальпроевая кислота эффективнее лития. Более того, в отличие от лития антиманиакальный эффект вальпроевой кислоты не уменьшается при длительном течении заболевания с большим числом маниакальных эпизодов. В настоящее время многие врачи применяют препараты вальпроевой кислоты в качестве основного средства при лечении мании, особенно при наличии коморбидных расстройств.

Фармакология.

Существует несколько препаратов вальпроевой кислоты (табл. 4.6) в капсулах или в виде сиропа. Дивальпроэкс натрия — препарат в оболочке, растворимой в кишечнике, содержащий равные части вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Как вальпроевая кислота, так и вальпроэкс циркулируют в крови в ионизированной форме. Вальпроевая кислота быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1-2 часа после приема на пустой желудок и через 4-5 часов после приема с пищей. Дивальпроэкс натрия всасывается медленнее, достигая максимального сывороточного уровня за 3-8 часов.

Таблица 4.6. Препараты вальпроевой кислоты и карбамазепина

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Вальпроевая кислота	Депакин	Капсулы по 250 мг
	Депакин	Сироп по 250 мг/мл
	Вальпроевая кислота	Капсулы по 250 мг
Дивальпроэкс натрия*	Депакот	Таблетки по 125, 250 и 500 мг
	Депакот	Капсулы по 125 мг
Карбамазепин	Финлепсин**	Таблетки по 200 и 400 мг
	Тегретол	Таблетки по 100 и 200 мг
	Тегретол	Суспензия по 100 мг/5 мл
	Карбамазепин	Таблетки по 200 мг
	Карбамазепин	Жевательные таблетки по 100 мг

* — Препарат не зарегистрирован в России

** — Препарат введен редактором как наиболее известный генерик в России

80-95% вальпроевой кислоты связывается с белками плазмы. Препарат быстро метаболизируется в печени. Активные метаболиты неизвестны. Возможно взаимодействие с другими препаратами, связывающимися с белками плазмы или метаболизируемыми в печени. Период полувыведения вальпроевой кислоты составляет 8 часов, поэтому для лечения эпилепсии рекомендуется принимать препарат 3 раза в сутки. Необходимость разделения дозы на трехкратный прием при биполярном расстройстве не установлена.

Зависимость между концентрацией в плазме крови и антиманиакальным эффектом вальпроевой кислоты выражена слабо. Обычно концентрация поддерживается в диапазоне от 50 до 150 мкг/мл. Для измерения концентрации в плазме крови используют иммунологический анализ или газовую хроматографию.

Точный **механизм действия** вальпроевой кислоты при биполярном расстройстве неизвестен, однако есть данные, что она повышает синаптическую концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейромедиатора головного мозга. Экспериментально показано, что вальпроевая кислота блокирует судорожные эффекты антагонистов ГАМК-А рецептора — пикротоксина и бикукулина. Возможно, вальпроевая кислота и литий имеют некоторые общие механизмы (например, KGC-3β/wnt механизм). Такая возможность активно исследуется в настоящее время.

Показания.

Биполярное расстройство

Как упоминалось выше, многие врачи рассматривают вальпроевую кислоту как препарат первого выбора при лечении биполярного расстройства. Если монотерапия вальпроевой кислотой не дает хороших результатов, возможно сочетание с литием, карбамазепином или другими препаратами. Вальпроевая кислота переносится значительно лучше лития и в отличие от карбамазепина редко вызывает развитие толерантности. Вальпроаты часто применяют для длительной профилактики, несмотря на недостаточное количество хорошо спланированных исследований. По данным открытых исследований, вальпроаты более эффективны для предотвращения развития маниакальных, а не депрессивных фаз. Открытые исследования и клинические наблюдения не подтверждают антидепрессивное действие вальпроевой кислоты. Однако при комбинированном использовании вальпроевой кислоты и антидепрессантов риск развития маниакальных эпизодов у биполярных больных может снижаться.

Шизоаффективный психоз

По данным открытых исследований и клинических наблюдений, вальпроаты могут заменять литий в качестве нормотимического средства при лечении маниакально-бредовых приступов при шизоаффективном психозе. Вальпроевая кислота неэффективна у больных шизофренией или шизоаффективных больных с депрессивными эпизодами.

Другие психиатрические показания

Вальпроевая кислота может служить альтернативой бензодиазепинам (см. главу 5) при лечении алкогольной абстиненции, нередко сопутствующей мании при госпитализации.

Применение.

Стандартные процедуры, предшествующие терапии вальпроевой кислотой, не разработаны. Рекомендуется собрать общий анамнез и провести общий осмотр, уделяя особое внимание тому, какие еще препараты принимает больной, и не было ли у него заболеваний печени и нарушения свертываемости крови. В идеале необходимо провести лабораторные тесты, оценивающие функцию печени и общий анализ крови с определением числа тромбоцитов. При заболеваниях печени вальпроевую кислоту назначать не рекомендуется.

Для уменьшения побочных эффектов терапию вальпроевой кислотой следует начинать постепенно. Первую пробную дозу 250 мг лучше принимать во время еды. Если желудочно-кишечные симптомы и седативный эффект отсутствуют, то в течение нескольких дней можно увеличить дозировку, доведя ее до 250 мг три раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 1800 мг/сутки. Оптимальный уровень препарата в крови при лечении эпилепсии и биполярного расстройства точно не установлен, однако, вероятно, находится в диапазоне от 50 до 150 мкг/мл. До стабилизации состояния концентрацию препарата в плазме крови можно определять еженедельно. Многие врачи одновременно рекомендуют проводить измерение печеночных проб и общий анализ крови. Антиманиакальный эффект проявляется обычно в течение 1-2 недель после установления требуемой концентрации.

Существует альтернативный подход, при котором вальпроевую кислоту принимают перорально из расчета 20-30 мг/кг веса. При этом ослабление маниакальной симптоматики происходит быстрее, в течение нескольких дней, уменьшая тем самым необходимость использования нейролептиков на ранних этапах лечения. Профилактическое действие вальпроевой кислоты при ее длительном применении сравнимо с действием лития.

При стабильном состоянии анализы концентрации препарата в плазме крови, печеночные пробы и общий анализ крови проводятся раз в полгода. Однако при появлении побочных симптомов необходимо провести дополнительные анализы. Например, если после стабилизации состояния появляется тошнота, потеря аппетита или быстрая утомляемость, необходимо определить концентрацию препарата в плазме крови и провести лабораторную диагностику функции печени.

Применение в период беременности.

Применение вальпроевой кислоты в период беременности изучено недостаточно. Вместе с тем прием вальпроатов связывают с тяжелыми врожденными пороками развития, такими как расщелина позвоночника (spina bifida). В 5% случаев при использовании вальпроевой кислоты в первом триместре беременности возникают дефекты нервной трубки плода. Поэтому вальпроаты не являются препаратами выбора по сравнению с литием. Однако существует предположение, что дополнительное введение фолиевой кислоты может уменьшать риск, связанный с действием вальпроатов. Нарушение свертываемости крови также сопряжено с риском для матери и плода на поздних стадиях беременности и во время родов. Предпочтительно использовать более безопасные средства, например ЭСТ и мощные нейрорепрессивные препараты (см. выше раздел «Применение лития в период беременности»). Вальпроевая кислота выделяется с грудным молоком, где ее концентрация составляет 1-10% от концентрации в плазме. Действие вальпроатов на развитие ребенка неизвестно.

Побочные и токсические эффекты.

Легкие побочные эффекты возникают обычно в начале терапии и, как правило, проходят самостоятельно. К ним относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита, изжога, диарея), седация, тремор и атаксия (табл. 4.7). Для уменьшения желудочно-кишечных симптомов можно принимать вальпроевую кислоту во время еды или использовать такие препараты, как дивальпроэкс, который покрыт оболочкой, растворяющейся в кишечнике. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, например, ранитидин, также могут ослаблять желудочно-кишечные расстройства, однако имеется риск лекарственных взаимодействий. В начале терапии примерно у половины больных отмечается седативный эффект. При постоянном использовании вальпроевой кислоты этот эффект уменьшается. Седативный эффект может стать серьезной проблемой в том случае, если вальпроевая кислота используется совместно с другими противосудорожными препаратами, особенно фенobarбиталом, который не применяется для лечения биполярного расстройства. Длительное употребление препаратов вальпроевой кислоты может привести к некоторому нарушению когнитивных функций. В этом отношении они несколько хуже карбамазепина, но лучше фенитоина или барбитуратов. Другими побочными эффектами вальпроевой кислоты являются алопеция и увеличение массы тела.

Таблица 4.7. Побочные и токсические эффекты вальпроевой кислоты

Типичные побочные эффекты

Желудочно-кишечные: тошнота, рвота, потеря аппетита, изжога, диарея

Гематологические: тромбоцитопения, нарушение агрегации тромбоцитов

Печеночные: небольшое повышение активности трансаминаз

Неврологические: седация, тремор, атаксия

Другие: алопеция, увеличение массы тела

Менее распространенные побочные эффекты

Гематологические: кровоточивость

Метаболические: гипераммониемия

Неврологические: нарушение координации, «порхающий» тремор, ступор, кома, поведенческий автоматизм

Тяжелые идиосинкразические побочные эффекты

Гепатит / печеночная недостаточность

Панкреатит

Высыпания, включая экссудативную эритему

Гепатотоксичность

У 15-30% больных вальпроевая кислота вызывает обратимое бессимптомное повышение активности аспартат-трансаминазы и аланин-трансаминазы, которое служит сигналом для проведения мониторинга, но не для прекращения терапии. Наиболее выраженные нарушения лабораторных показателей отмечаются в течение

первых 3 месяцев лечения. Изолированная гипераммониемия, которая может сопровождаться спутанностью сознания или летаргией, встречается редко. Печеночные анализы обычно улучшаются при уменьшении дозы. Описаны случаи летального токсического поражения печени при применении вальпроевой кислоты. За период с 1978 по 1984 годы было зарегистрировано 37 случаев токсического поражения печени со смертельным исходом. У всех больных, за исключением одного, имелись медицинские показания, помимо эпилепсии, для лечения которых назначалась вальпроевая кислота. Эти показания включали задержку умственного и общего развития, врожденные нарушения и другие неврологические заболевания. За период с 1985 по 1986 год доля летального токсического поражения печени составила 2,5 на 100 000 больных. У пациентов, принимающих вальпроевую кислоту как единственный противосудорожный препарат, доля летального токсического поражения печени составила 0,85 на 100 000 больных. За следующие 10 лет не было зарегистрировано ни одного случая токсического поражения печени со смертельным исходом у больных, употребляющих вальпроевую кислоту как единственный противосудорожный препарат. Проводились исследования по применению комбинированной терапии литием и вальпроевой кислотой при лечении психических заболеваний (не эпилепсии). Показано, что риск токсического поражения печени невысок, и несомненно ниже, чем риск для жизни вследствие биполярного расстройства. Небольшое повышение активности печеночных трансаминаз является обычной реакцией при терапии вальпроевой кислотой и не должно рассматриваться как симптом ухудшения функции печени. При выявлении значительной дисфункции печени или симптомов гепатита (общее недомогание, потеря аппетита, желтуха, боли в животе или отеки) необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести тщательное обследование больного.

Нейротоксичность

Серьезной проблемой при терапии вальпроевой кислотой является седативный эффект, а самым распространенным и продолжительным неврологическим побочным эффектом — тремор рук. Как правило, этот побочный эффект уменьшается при снижении дозы. Описаны случаи, когда тремор устранялся β -адреноблокаторами, например пропранололом (так же как при терапии литием; см. главу 6). Однако β -адреноблокаторы сами по себе могут вызывать побочные эффекты ЦНС, включая депрессию. При использовании высоких доз вальпроевой кислоты может развиваться атаксия. Редкие побочные эффекты — «порхающий» тремор, ступор, кома и поведенческий автоматизм.

Гематологическая токсичность

Вальпроевая кислота может вызвать тромбоцитопению или нарушение агрегации тромбоцитов, однако лишь изредка приводит к повышению кровоточивости. Этот эффект обычно наблюдается при приеме высоких доз препарата. Больным, принимающим вальпроевую кислоту, перед любым хирургическим вмешательством необходимо определять число тромбоцитов и время свертывания крови.

Другие идиосинкразические побочные эффекты

В течение первых 6 месяцев терапии может возникнуть геморрагический панкреатит. Этот побочный эффект возникает крайне редко, но может привести к летальному исходу. Другой редкий идиосинкразический побочный эффект — агранулоцитоз. Описаны также случаи высыпаний, включая экссудативную эритему. Есть опасение, что у женщин, принимающих вальпроевую кислоту, чаще возникает поликистоз яичников. Пока неясно, является ли применение вальпроевой кислоты причиной этого заболевания или только сопутствует другим факторам, таким как ожирение или эпилепсия. Требуется дальнейшее исследование этого явления.

Токсические эффекты, обусловленные передозировкой

Чрезмерное повышение концентрации вальпроата в плазме крови может возникать в результате лекарственных взаимодействий или преднамеренной передозировки препарата. При передозировке появляются характерные неврологические симптомы. Для лечения отравлений вальпроевой кислотой применяют гемодиализ. Случаи смертельного отравления возникают редко.

Лекарственные взаимодействия.

Вальпроевая кислота может участвовать в фармакодинамических взаимодействиях с другими психотропными препаратами, включая карбамазепин, литий и нейролептики. Эти взаимодействия проявляются совместным токсическим воздействием на центральную нервную систему. При комбинированном использовании психотропных препаратов всегда необходимо следить за возможным ухудшением психического состояния.

Вальпроевая кислота вступает также в фармакокинетические взаимодействия со многими препаратами. Она ингибирует окисление препаратов в печени, повышая тем самым концентрацию циклических антидепрессантов, а также СИОЗС, фенитоина, фенобарбитала и других препаратов. Вальпроевая кислота может также повышать концентрацию других лекарственных соединений, связанных с белками плазмы, и, наоборот, другие препараты, например аспирин, могут вытеснять вальпроевую кислоту из белковых комплексов и ускорять ее токсическое действие. Следовательно, если необходимо назначить другие лекарственные вещества, связывающиеся с белками плазмы, например варфарин, в начале комбинированной терапии следует вести внимательное наблюдение за больным.

Концентрация вальпроевой кислоты в крови может понижаться при использовании карбамазепина и других лекарственных веществ, индуцирующих микросомальные ферменты печени. Ингибиторы микросомальных ферментов печени, например СИОЗС, могут вызывать повышение концентрации вальпроевой кислоты.

Необходимо отметить, что вальпроевая кислота частично выделяется с мочой в форме кетометаболита, что иногда приводит к неправильной интерпретации теста на содержание кетоновых тел в моче.

Карбамазепин.

Карбамазепин (Финлепсин) — противосудорожный препарат иминостильбенового ряда, похожий по структуре на трициклический антидепрессант имипрамин. Обычно карбамазепин рассматривается как препарат первого выбора при лечении парциальной эпилепсии как с комплексной симптоматикой, так и без нее. Он также эффективен при первичной генерализованной эпилепсии. Карбамазепин является препаратом выбора при невралгии тройничного нерва и используется для купирования острой боли при различных невралгиях.

В нескольких работах, опубликованных по неврологии, было показано, что карбамазепин улучшает настроение у больных эпилепсией. Впервые карбамазепин был использован как основной препарат при лечении биполярного расстройства в Японии в начале 70-х годов. С тех пор было проведено множество исследований, в которых изучалось действие карбамазепина при маниях, хотя только несколько из них отличалось хорошо спланированным дизайном. Эффективность карбамазепина при лечении маниакальных состояний превышает плацебо. Остается неясным, насколько эффективен карбамазепин по сравнению с литием. Карбамазепин применяют при длительной профилактике биполярного расстройства, однако в целом его пригодность для этой цели достоверно не установлена. Кроме того, по некоторым данным, эффективность карбамазепина снижается при длительном применении. На основе небольших исследований и клинических наблюдений было сделано предположение, что карбамазепин может с успехом применяться при лечении биполярных больных, резистентных к терапии литием (т. е. у больных со смешанными аффективными состояниями, дисфорической манией и быстрой циклическостью). В настоящее время исследуется возможность применения карбамазепина при других психических заболеваниях, помимо биполярного расстройства.

Фармакология.

Для перорального применения карбамазепин выпускается в таблетках по 100, 200 и 400 мг, а также в форме суспензии (табл. 4.6). Препараты для парентерального введения не выпускаются. Карбамазепин всасывается медленно и с непостоянной скоростью. Максимальный уровень в крови обычно обнаруживается через 4-8 часов, но иногда позже. Более стабильная концентрация в плазме крови достигается при

использовании пролонгированных форм. Карбамазепин плохо растворяется в жидких средах желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь 15-20% препарата в неизмененном виде выделяется с фекалиями. Влияние пищи на всасывание клинически незначимо. В крови от 65 до 80% препарата связывается с белками плазмы.

Для измерения концентрации препарата в плазме крови используют газово-жидкостную хроматографию, жидкостную хроматографию под давлением и иммунологические методы. Терапевтическая концентрация для лечения эпилепсии составляет 4-12 мкг/мл (основной диапазон 6-12 мкг/мл). Нижняя граница терапевтического диапазона соответствует концентрации, эффективной для лечения тонико-клонической эпилепсии, а верхняя граница — концентрации, эффективной при парциальной эпилепсии как с тонико-клоническими припадками, так и без них. По данным первых исследований, при биполярном расстройстве терапевтическая концентрация находится в диапазоне от 8 до 12 мкг/мл. Позже было показано, что эта зависимость не столь однозначна. При концентрации менее 4 мкг/мл достижение терапевтического эффекта маловероятно. Тем не менее многие врачи не рекомендуют использовать концентрацию карбамазепина в плазме крови для определения его эффективности при биполярном расстройстве.

Карбамазепин метаболизируется в печени. Его метаболит 10,11-эпоксид, концентрация которого может составлять 20% от концентрации исходного препарата, обладает противосудорожной активностью; наличие у него антиманиакальной активности не доказано. Период полувыведения карбамазепина при однократном приеме у здоровых добровольцев составляет от 18 до 55 часов. При повторном приеме препарата период полувыведения снижается до 5-20 часов (у пожилых дольше). Ускорение выведения препарата при повторном приеме связано с тем, что он вызывает индукцию цитохромов P450-печеночных ферментов, которые участвуют в его собственном метаболизме. Вследствие феномена аутоиндукции доза карбамазепина, которая ранее была эффективна, может стать недостаточной, поскольку в течение нескольких недель терапии концентрация в плазме крови понижается. Через 3-5 недель приема аутоиндукция обычно стабилизируется. Метаболизм карбамазепина и снижение его концентрации в плазме крови могут индуцировать и другие соединения, особенно противосудорожные препараты фенитоин, фенobarбитал и примидон.

Механизм действия.

Известно два механизма, которые могут объяснять противоэпилептическое действие карбамазепина. Открытие потенциал-зависимых натриевых каналов — это основной механизм передачи импульса в нервных клетках. После активации (открытия) эти каналы временно инактивируются (закрываются). Карбамазепин связывается с инактивированными натриевыми каналами и блокирует их последующую активацию. Таким образом, карбамазепин ингибирует повторное развитие потенциала действия. Карбамазепин действует в основном на натриевые каналы, расположенные в теле нейрона. Кроме того, карбамазепин блокирует пресинаптические натриевые каналы, подавляя тем самым деполяризацию пресинаптических окончаний в ответ на потенциал действия, распространяющийся по аксону. Отсутствие деполяризации в результате блокады натриевых каналов приводит к вторичному ингибированию потенциал-зависимых кальциевых каналов. В результате этого в пресинаптическом окончании прекращается вход ионов кальция и выброс нейромедиатора. Помимо лечения эпилепсии, этот механизм может вызывать множество нейрональных эффектов. Роль этого механизма в развитии аффективных расстройств неизвестна.

Разработано множество моделей эпилепсии на животных. В экспериментах по киндлингу (зажиганию) было показано, что карбамазепин является наиболее активным противосудорожным препаратом, предотвращающим развитие приступов. Нейрофизиологический феномен киндлинга подразумевает возникновение автономного очага судорожной активности при повторном воздействии подпороговых электрических импульсов. Эффективность карбамазепина в данной модели привела к порождению множества гипотез о том, что в развитии биполярного расстройства и других психических заболеваний могут принимать участие процессы киндлинга. В настоящее время нет убедительных фактов, подтверждающих роль киндлинга в

развитии аффективных расстройств. Однако эта гипотеза позволила пересмотреть некоторые взгляды на течение психических заболеваний, фокусируя внимание на том, что у части больных со временем обострения могут становиться более частыми и автономными (менее связанными с внешними стимулами).

Показания.

Маниакальные состояния

Данные опубликованных исследований и клинической практики подтверждают, что карбамазепин (финлепсин) эффективен при лечении маниакальных эпизодов. Вместе с тем количество больных, исследованных двойным слепым плацебо-контролируемым методом, остается небольшим. Кроме того, многие исследования проводились при атипичных маниях. Хотя, по-видимому, карбамазепин эффективен для лечения маний, пока неясно, сравним ли он по эффективности с литием или вальпроатами.

В настоящее время эффективную дозу препарата подбирают эмпирически, постепенно увеличивая дозу и следя за достижением терапевтического эффекта и появлением побочных эффектов. При выраженной мании средняя эффективная доза составляет приблизительно 1000 мг/сутки (в диапазоне 200-1800 мг/сутки). После установления терапевтической дозы необходимо внимательно наблюдать за больным, так как через несколько недель карбамазепин может индуцировать свой собственный метаболизм и дозу придется увеличить. Терапевтическая концентрация карбамазепина при лечении биполярного расстройства не определена. Многие врачи руководствуются концентрацией, установленной для лечения эпилепсии.

При легких маниакальных эпизодах можно использовать монотерапию карбамазепином (финлепсином). При тяжелых маниях для достижения более быстрого эффекта карбамазепин обычно назначают вместе с антипсихотическим или бензодиазепиновым препаратом. Нейролептики назначают в дозах, эквивалентных дозе галоперидола 8-10 мг/сутки. Более высокие дозы повышают риск развития побочных явлений без значительного возрастания терапевтического эффекта. После исчезновения маниакальных симптомов прием нейролептиков следует постепенно прекратить и оставить монотерапию карбамазепином. При резистентности к литию и карбамазепину некоторые больные реагируют на комбинацию этих препаратов, принимаемых в полных терапевтических дозах. Наиболее убедительные доказательства такой комбинации получены при продолжительных исследованиях, проведенных по принципу «включен-выключен-включен». Однако в этих открытых исследованиях принимало участие небольшое число больных. Опубликованы также сообщения об успешном применении у некоторых больных с резистентными маниакальными состояниями комбинации карбамазепина и вальпроевой кислоты.

Профилактика биполярного расстройства

Опубликовано несколько исследований, в которых показано, что карбамазепин может быть эффективен при профилактике рецидивов биполярного расстройства. Вместе с тем число исследований, контролируемых плацебо и проведенных двойным слепым методом, недостаточно. Анализируя данные опубликованных исследований и клинической практики, можно заключить, что применение карбамазепина при длительной профилактике биполярного расстройства изучено хуже, чем его применение при маниакальных приступах. Например, в результате одного открытого исследования, проведенного у больных, резистентных к литию, было показано, что карбамазепин эффективен при профилактике биполярного расстройства в среднем в течение 20,2 месяцев: в одних случаях в виде монотерапии; в других в комбинации с литием (Stuppaesck et al., 1990). Ретроспективное исследование у больных, резистентных к литию, обнаружило, что карбамазепин становится относительно неэффективным после 3-4 лет применения (Frankenburg et al., 1988). Интерпретировать столь различные результаты трудно из-за серьезных методологических проблем, возникающих в каждой работе. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования, однако в настоящее время считается, что назначать карбамазепин для длительной профилактики (отдельно или в сочетании с литием) целесообразно только тем больным, которые принимали этот препарат при лечении маниакальной фазы. Эффективность карбамазепина или любого другого профилактического средства можно оценить только по прошествии достаточно долгого периода времени. Для этого необходимо сравнить частоту повторения приступов до применения карбамазепина и во время его применения. Этот

показатель будет изменяться в зависимости от исходной частоты приступов у больного. Доза препарата для профилактики четко не установлена. Целесообразно использовать ту же дозировку, которая применялась при лечении маниакального эпизода. Уменьшать дозу следует только в случае возникновения побочных эффектов. Есть основания полагать, что карбамазепин более эффективен для профилактики маниакальных рецидивов по сравнению с депрессивными.

Биполярное расстройство с быстрой цикличностью

Литий менее эффективен при лечении биполярного расстройства с быстрой цикличностью (более трех эпизодов в год), чем при лечении типичного биполярного расстройства. Несмотря на отсутствие четких доказательств эффективности карбамазепина при длительной профилактике биполярного расстройства, есть основания считать, что при быстрой цикличности карбамазепин более эффективен, чем литий. Post et al. (1983) исследовали течение заболевания у семи резистентных к литию больных с быстрой цикличностью до и после применения карбамазепина. Больные принимали карбамазепин в течение 1,7 года. При этом общее количество рецидивов (маниакальных и депрессивных) снизилось с 16,4 до 5,6 в год. Важно отметить, что, хотя карбамазепин улучшает течение заболевания с быстрой цикличностью, он не подавляет все аффективные рецидивы. Чтобы оценить эффективность карбамазепина при лечении этой формы биполярного расстройства может потребоваться от 6 месяцев до года.

Депрессивные состояния

За исключением нескольких сообщений, нет данных об антидепрессивной активности карбамазепина. Так же как литий и вальпроаты, он может предотвращать развитие маниакальных приступов у больных, принимающих антидепрессанты.

Атипичные психозы: шизоаффективный психоз и шизофреноформное расстройство

Использование нормотимиков при шизоаффективном психозе и шизофреноформном расстройстве подробно обсуждалось в предшествующих разделах данной главы. Исходя из клинических данных, нормотимики, включая литий, вальпроевую кислоту и карбамазепин (финлепсин), могут применяться при лечении шизоаффективного психоза, особенно если имеются маниакальные симптомы, или шизофреноформного расстройства. Карбамазепин можно рекомендовать при шизоаффективном или шизофреноформном расстройстве у больных с резистентностью к литию или его непереносимостью.

Невропатическая боль

Боль может развиваться в результате поражения периферических или центральных чувствительных волокон. Нарушение ноцицептивных механизмов сначала приводит к некоторому ослаблению восприятия болевых ощущений (гипалгезия), но через некоторое время развивается сильная невропатическая боль. Такие боли возникают после ампутации, разрыва нерва, хордотомии или периферической невропатии. Имеется несколько форм невропатических болей: фантомные лимбические боли, каузалгия, постгерпетическая невралгия и таламические боли.

Невропатическая боль может проявляться постоянным жжением или неспровоцированными пароксизмами стреляющей боли в нечувствительной области. Больные могут также жаловаться на дизестезию (например, покалывание, омертвление, пощипывание, мурашки и ощущение ползания насекомых по коже). Кроме того, в этом участке раздражители средней силы могут вызывать сильную боль (гиперпатия) и даже при слабом раздражении могут возникать извращенные ощущения или сильная боль (аллодиния).

Карбамазепин (финлепсин) является препаратом выбора при невралгии тройничного нерва (тригеминальной невралгии) и связанном с ней синдроме, который проявляется по ходу языкоглоточного нерва. Оказывается, что в этом случае карбамазепин действует несколько эффективнее фенитоина, хотя последний тоже достаточно эффективен. Высокоэффективный бензодиазепин клоназепам также помогает. Карбамазепин (финлепсин) может также применяться при диабетической невропатии, рассеянном склерозе, постгерпетической невралгии и других болях, особенно если в них присутствует пароксизмальный, стреляющий компонент. Однако в последнем случае терапию обычно начинают с трициклических антидепрессантов (см. главу 3). Карбамазепин начинают принимать в малых дозах (например, по 100 мг

два раза в сутки) и постепенно увеличивают дозу до тех пор, пока не наступит облегчение (обычно в диапазоне 400-800 мг/сутки).

Карбамазепин как детоксицирующий препарат

По данным открытых и контролируемых исследований, карбамазепин эффективен при лечении алкогольной абстиненции. У 86 больных с тяжелой алкогольной абстиненцией было проведено рандомизированное исследование с использованием двойного слепого подхода, которое показало, что карбамазепин, принимаемый по 800 мг/сутки, обладает таким же терапевтическим эффектом, как оксазепам, принимаемый по 120 мг/сутки. Различий в частоте побочных эффектов этих препаратов не наблюдалось (Malcom et al., 1989). Учитывая большой опыт изучения безопасности и эффективности бензодиазепинов, требуются дополнительные исследования, чтобы рекомендовать карбамазепин в качестве препарата выбора для детоксикации больных с этаноловой зависимостью.

Имеются также единичные сообщения об использовании карбамазепина по 200-800 мг/сутки при лечении синдрома отмены алпразолама или других бензодиазепинов. Хотя у некоторых больных такой подход может иметь успех, его эффективность не подтвердилась в ходе большого контролируемого исследования. Карбамазепин может также применяться для временного поддержания больного без бензодиазепинов. Было проведено исследование, в котором карбамазепин назначался по 400 мг за 1-2 недели до детоксикации, проводимой со скоростью 25% в неделю. После постепенного прекращения приема бензодиазепинов карбамазепин назначался в течение еще 14 дней (Schweizer et al., 1991).

Эпилептические припадки

Применение карбамазепина в качестве противосудорожного средства (табл. 4.8) подробно обсуждается в других публикациях. При лечении эпилепсии используется такой же режим приема и мониторинг побочных эффектов, как при лечении психических заболеваний.

Таблица 4.8. Применение карбамазепина при эпилепсии

Эффективен

Простые парциальные припадки

Сложные парциальные припадки

Большие эпилептические припадки

Смешанные припадки, включающие сложные парциальные, тонико-клонические или другие парциальные или генерализованные припадки

Неэффективен

Генерализованный абсанс

Применение.

Подготовительная работа

Перед назначением карбамазепина необходимо изучить историю болезни и провести осмотр больного, уделяя особое внимание заболеваниям крови и печени. Лабораторные исследования должны включать общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и тесты, определяющие функцию печени и почек. У больных с гематологическими нарушениями при лечении карбамазепином имеется высокий риск развития тяжелой патологии крови. Таким больным требуется проводить дополнительные обследования. Больным с тяжелыми заболеваниями печени карбамазепин можно назначать только в крайнем случае. Начальная доза препарата должна быть в два-три раза ниже нормальной дозы. Изменять дозу следует через 5-7 дней.

Начало терапии

Больным старше 12 лет карбамазепин назначают по 200 мг один или два раза в сутки. Каждые 2-4 дня дозу увеличивают не более чем на 200 мг до появления терапевтического эффекта. При необходимости можно наращивать дозу быстрее. При лечении маниакальных состояний дозу можно увеличивать ежедневно на 200 мг до 800-1000 мг. При появлении побочных симптомов дозу следует увеличивать медленнее. При амбулаторном лечении более легких больных изменять дозу следует постепенно. При быстром увеличении дозы могут появиться тошнота и рвота или

симптомы легкой неврологической интоксикации: сонливость, дискоординация, атаксия, замедленность движений или диплопия. При возникновении побочных эффектов дозу следует временно уменьшить, а после их исчезновения увеличивать более медленно. Как уже указывалось выше, терапевтическая концентрация карбамазепина при лечении биполярного расстройства не установлена. Некоторые врачи ориентируются на средний диапазон доз для лечения эпилепсии — 6-10 мкг/мл. Через 2-4 недели лечения концентрация в крови обычно падает вследствие аутоиндукции цитохромов P450 3A4, приводящей к усилению метаболизма карбамазепина. Когда это происходит, требуется увеличить дозу препарата. Для документирования клинических исследований или для установления эффективной для данного больного концентрации наибольшее значение имеет самый низкий в течение суток уровень препарата в крови. Поэтому пробы крови обычно берут перед первым утренним приемом препарата. Учитывая время полувыведения карбамазепина, определять его концентрацию следует не чаще чем через 5 дней после изменения дозировки. Как при биполярном расстройстве, так и при эпилепсии **средняя поддерживающая доза** составляет 1000 мг/сутки, однако диапазон доз, используемых в клинике, достаточно широк (200-1800 мг/сут). Дозы, рекомендуемые изготовителями, не превышают 1600 мг/сутки.

Сочетание с литием

Карбамазепин часто назначается **биполярным больным**, резистентным к литию и вальпроевой кислоте. Во многих случаях до назначения карбамазепина больной уже использует медикаментозное лечение, которое признано неэффективным. При маниакальных состояниях карбамазепин может либо заменять литий или вальпроевую кислоту, либо добавляться к первоначальному препарату. При добавлении карбамазепина к литию или вальпроевой кислоте (а также к нейролептикам, противопаркинсоническим препаратам или бензодиазепинам) возникает риск развития острой интоксикации ЦНС, проявляющейся, например, спутанностью сознания. Однако если тяжесть мании требует быстрого лечения, врач может добавить карбамазепин к существующему режиму терапии, поскольку некоторые больные реагируют только на комбинированное лечение. При улучшении состояния надо попытаться постепенно отменить литий или вальпроевую кислоту. У некоторых больных после этого может наступить ухудшение, что требует возобновления комбинированной терапии. При этом важно минимизировать дозу типичных антипсихотиков (например, использовать дозу, эквивалентную 8-10 мг галоперидола). Следует отменить или снизить дозировку дополнительных антихолинэргических или седативных препаратов. Кроме того, необходимо иметь четкое представление о психическом состоянии больного и при ухудшении состояния исключить лекарственное отравление.

Пожилым и больным с легкой формой мании карбамазепин лучше назначать вместо лития или вальпроевой кислоты, а не в качестве дополнительного препарата. При отсутствии эффекта можно добавить литий или вальпроевую кислоту. Если терапия карбамазепином эффективна, то для снижения риска поздней дискинезии после прекращения маниакального эпизода следует постепенно отменить нейролептики.

Применение в период беременности.

Карбамазепин и другие противосудорожные препараты проходят через плаценту. Хорошо известны врожденные пороки, вызванные фенитоином (гидантоиновый синдром), а карбамазепин считался безопасным препаратом. Однако карбамазепин также обладает тератогенными эффектами. При проспективном исследовании 35 детей, которые подверглись действию карбамазепина *in utero*, было обнаружено, что у 11% имелись краниофациальные дефекты, у 26% — гипоплазия ногтевых фаланг и у 20% — задержка развития. Аналогичные аномалии развиваются при приеме фенитоина. Пока нет дальнейших разъяснений, следует избегать применения карбамазепина во время беременности. Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет примерно 60% от его концентрации в крови матери. Грудные дети становятся очень вялыми. У беременных все противосудорожные препараты, включая карбамазепин, удаляются быстрее, что приводит к снижению их концентрации в плазме крови.

Побочные эффекты и токсичность.

Известно несколько серьезных побочных эффектов карбамазепина (например, гепатит, тяжелые заболевания крови, эксфолиативный дерматит), однако возникают они исключительно редко. В целом этот препарат переносится хорошо, и только 5% больных прекращают лечение из-за побочных эффектов. Этим он выгодно отличается от более старого противосудорожного препарата фенитоина. Наиболее распространенные побочные эффекты карбамазепина (табл. 4.9) — неврологические и желудочно-кишечные симптомы, возникающие при слишком быстром увеличении дозы или слишком высокой концентрации препарата в плазме крови. Этих побочных эффектов можно избежать, повышая дозировку медленно и используя минимальную эффективную дозу.

Неврологические побочные эффекты

Неврологические побочные эффекты возникают относительно часто и могут ограничивать терапевтически переносимую дозу препарата. Наиболее распространены такие эффекты, как сонливость, головокружение, атаксия, диплопия и нечеткость зрения. Если такие побочные эффекты возникают в начале терапии, то дозировку можно временно уменьшить, а затем увеличивать более медленно до достижения терапевтической дозы. Карбамазепин может также вызывать спутанность сознания. Риск данного побочного эффекта повышается, когда карбамазепин применяется в комбинации с нейрорептиками или литием. К факторам риска относится также пожилой возраст или органическое поражение мозга. При отсутствии явных признаков спутанности сознания карбамазепин слабо влияет на память или другие когнитивные функции и в этом отношении превосходит фенитоин.

Таблица 4.9. Побочные и токсические эффекты карбамазепина

Распространенные побочные эффекты, зависящие от дозы

Головокружение
Атаксия
Заторможенность
Седация
Дизартрия
Диплопия
Тошнота и расстройство пищеварения
Небольшая обратимая лейкопения
Небольшое обратимое повышение показателей функциональных печеночных тестов

Менее распространенные побочные эффекты, зависящие от дозы

Тремор
Ухудшение памяти
Спутанность сознания (чаще в пожилом возрасте и при комбинации с литием или нейрорептиками)
Замедление проводимости в сердце
Синдром избыточной секреции антидиуретического гормона

Идиосинкразическая токсичность

Высыпания (в том числе эксфолиативные)
Помутнение хрусталика
Гепатит
Болезни крови
Апластическая анемия
Лейкопения
Тромбоцитопения

Гематологическая токсичность

Карбамазепин может вызывать как легкие, так и выраженные нарушения кроветворения. Часто наблюдается клинически незначимое снижение количества лейкоцитов. Серьезное или необратимое сокращение числа эритроцитов, лейкоцитов,

тромбоцитов или сразу всех форменных элементов крови происходит редко. По имеющимся в литературе данным, тяжелые заболевания крови возникают у 1 из 20 000 больных. К 1982 году было зарегистрировано 22 случая апластической анемии (6 из них возникли в первый месяц лечения) и 17 случаев агранулоцитоза.

Поскольку карбамазепин часто вызывает легкие гематологические побочные эффекты, важно уметь выявлять серьезные нарушения, требующие отмены препарата и пристального внимания врача. Hart and Easton (1982) на основе литературных данных и клинического опыта разработали следующие рекомендации для обследования психических больных при применении карбамазепина:

1. До начала лечения провести ОАК и лабораторную диагностику функции печени.
2. Больные с исходными аномалиями рассматриваются как группа риска. Таким больным необходим частый мониторинг.
3. В течение первых 2 месяцев общий анализ крови и функциональные печеночные тесты проводят каждые 2 недели.
4. При нормальных лабораторных показателях и при отсутствии симптомов угнетения кроветворения или гепатита анализы проводятся раз в три месяца.
5. Если количество лейкоцитов меньше 3000/мкл или количество нейтрофилов меньше 1500/мкл, или показатели функциональных печеночных тестов повышаются в три раза, прекратить прием препарата.

В настоящее время неврологи и психиатры используют менее консервативный подход. Как правило, анализы крови проводят реже, определяя тем не менее повышенный риск заболеваний крови в первые недели и месяцы терапии. Вместе с тем особое внимание уделяется таким симптомам, как лихорадка, ангина, бледность, необычная слабость, петехиальные кровоизлияния, повышенная кровоточивость. Сочетанное использование лития может маскировать (но не уменьшать) лейкопению, вызванную приемом карбамазепина. Поэтому при значительном снижении числа лейкоцитов добавлять к карбамазепину литий не рекомендуется.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты

Карбамазепин вызывает или усиливает замедление внутрисердечной проводимости. Сообщалось о синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокаде различной степени. Карбамазепин более безопасен, чем трициклические антидепрессанты, однако наличие блокады высокой степени является относительным противопоказанием для применения этого препарата. Другие упоминаемые производителями нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность) возникают редко и, возможно, не связаны с использованием препарата.

Желудочно-кишечные побочные эффекты

Тошнота и рвота — относительно частые побочные эффекты, возникающие при увеличении дозы карбамазепина. Прекращать терапию при этих побочных эффектах не требуется. Обычно они возникают в начале терапии. Их можно минимизировать, повышая дозу медленно, так же как и неврологические побочные эффекты, вызванные увеличением дозы. Небольшое увеличение показателей печеночных проб также является относительно частым побочным явлением, при котором требуется дополнительное обследование больного. Решение о продолжении лечения должно приниматься с использованием индивидуального подхода и после консультации у терапевта или гастроэнтеролога.

Крайне редко, обычно в первый месяц лечения, может возникнуть идиосинкразический, не зависящий от принимаемой дозы гепатит. У таких больных, как правило, имеются другие признаки гиперчувствительности, включая лихорадку и сыпь. К 1985 году было зарегистрировано 20 случаев гепатита, из них 5 смертельных. При такой реакции на карбамазепин необходима полная отмена препарата.

Кожные реакции

У 3% больных, принимающих карбамазепин, появляется сыпь. Если возникает крапивница или зудящая эритематозная сыпь, лечение должно быть прекращено. Редко развивается синдром Стивенса-Джонсона, который может быть смертельным.

Электролитные нарушения

Карбамазепин обладает антидиуретическим действием, которое может приводить к **снижению концентрации натрия в плазме крови**. Обычно эти изменения клинически незначимы, но иногда выявляется серьезная гипонатриемия. К группе риска относятся пожилые и больные с пониженной концентрацией натрия. Если во время терапии карбамазепином выявляются новые психические нарушения, необходимо проверить электролиты сыворотки. Карбамазепин не помогает при полиурии, вызванной литием.

Тиреоидные побочные симптомы

Хотя при исследовании больных, длительно принимающих карбамазепин, было выявлено снижение свободного T_3 и T_4 однако клинический гипотиреоз возникает крайне редко. Карбамазепин значительно реже, чем литий, вызывает выраженные побочные эффекты со стороны щитовидной железы, однако при резистентной депрессии следует исключить гипотиреоз.

Лекарственные взаимодействия

Подобно многим противосудорожным препаратам, карбамазепин может индуцировать микросомальные ферменты печени, в частности CYP450 3A3 и 3A4. Это приводит к усилению элиминации соединений, которые подвергаются гидроксилированию или метилированию. Важные лекарственные взаимодействия перечислены в табл. 4.10.

Передозировка.

Поскольку карбамазепин всасывается медленно, при передозировке максимальная концентрация может быть достигнута только на второй или третий день после приема препарата. Несмотря на трициклическую структуру карбамазепина, его передозировка менее опасна, чем передозировка трициклических антидепрессантов. Наиболее опасными симптомами передозировки карбамазепина являются атриовентрикулярная блокада (требуется ЭКГ мониторинг), ступор и кома с риском аспирационной пневмонии. Может затрудняться дыхание, однако обычно незначительно. К другим симптомам передозировки относятся нистагм, тремор, баллистические движения, мидриаз, офтальмоплегия, орофациальная дискинезия, миоклония, гипо- и гиперрефлексия, мышечная ригидность и судорожные припадки.

При передозировке карбамазепина применяется гомеостатическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма. Поскольку этот препарат прочно связывается с белками плазмы, гемодиализ неэффективен. Гемоперфузия не дает определенного эффекта и поэтому не показана.

Таблица 4.10. Лекарственные взаимодействия карбамазепина

Снижает эффект

Варфарина
Этосуксимида
Вальпроевой кислоты
Тетрациклина
Галоперидола (вероятно)
Циклических антидепрессантов (вероятно)
Бензодиазепинов, включая клоназепам

Непредсказуемое влияние

Фенитоин

Усиливает эффекты

Наперстянки (может вызывать или усиливать брадикардию)

Препараты, понижающие концентрацию карбамазепина

Фенобарбитал
Примидон
Фенитоин

Препараты, повышающие концентрацию карбамазепина

Эритромицин (заметное повышение)
Изониазид (заметное повышение)

Пропоксифен
Циметидин
СИОЗС

Другие противосудорожные препараты.

Ламотриджин.

Ламотриджин — фенилтриазин, который изначально применялся как дополнительный препарат при лечении парциальных припадков. По данным небольших испытаний и клинических сообщений, ламотриджин эффективен при лечении маниакальных состояний как в виде монотерапии, так и в сочетании с литием или вальпроевой кислотой. На основании первых наблюдений предполагалось, что ламотриджин может быть особенно эффективным при лечении быстрой цикличности или депрессивной фазы биполярного расстройства.⁵⁵ Механизм действия ламотриджина при биполярном расстройстве неизвестен. На клеточном уровне ламотриджин ингибирует высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата, уменьшая тем самым возбуждение ЦНС, а *in vitro* он ингибирует также натриевые каналы с низким потенциалом активации.

Способ применения

Терапию начинают с малых доз, 25 мг/сутки. Суточную дозу повышают на 25 мг раз в 1-2 недели для уменьшения побочных эффектов. Обычно используют двухразовый режим приема. Хотя в некоторых случаях суточная доза может достигать 500 мг, обычно ламотриджин назначают по 100-200 мг/сутки. При сочетании с карбамазепином используют более высокие дозы, поскольку карбамазепин индуцирует ферменты, которые метаболизируют ламотриджин. При сочетании с вальпроевой кислотой, которая ингибирует метаболизм ламотриджина, дозу понижают. Сам ламотриджин на печеночные ферменты P450 не влияет.

Побочные эффекты

Обычно побочные эффекты незначительны, однако у 10% больных может появиться сыпь. Сообщалось о синдроме Стивенса-Джонсона, который обычно протекает в легкой форме, однако может привести и к летальному исходу. Оказывается, что сыпь по крайней мере частично зависит от начальной дозы и скорости ее увеличения. Поэтому рекомендуется увеличивать дозу постепенно («по rush, no rash»), особенно при использовании в комбинации с вальпроевой кислотой, которая ингибирует метаболизм ламотриджина. Риск тяжелых или смертельных высыпаний выше в детском возрасте, поэтому препарат противопоказан больным младше 16 лет. Другие побочные эффекты ламотриджина включают в себя головную боль, симптомы поражения ЦНС (диплопию, атаксию, неясное зрение), а также тошноту и рвоту. Как показали испытания, проведенные у молодых здоровых добровольцев, применение ламотриджина в течение 4 недель не ухудшает когнитивные функции. Безопасность применения ламотриджина и других новых противосудорожных препаратов при беременности еще не изучена.

Габапентин.⁵⁶

Габапентин (нейронтин) — противоэпилептический препарат, применяемый в качестве дополнительного средства при лечении парциальных припадков. Габапентин обладает структурным сходством с ГАМК, однако не связывается с рецепторами ГАМК. Предполагается, что он обладает ГАМК-ергической активностью, повышая концентрацию ГАМК в головном мозге, а также влияет на другие нейромедиаторные процессы. Есть некоторые основания полагать, что габапентин

⁵⁵ К настоящему времени имеется уже много рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность применения ламотриджина при лечении депрессивных фаз и профилактике рецидивов биполярного расстройства (см., например, обзор Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г.. Социальная и клиническая психиатрия, 2003, №4, с. 106-114). В России препарат разрешен к применению как при эпилепсии, так и при биполярном расстройстве. — *Прим. ред.*

⁵⁶ Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*]

может быть эффективным при лечении маниакальных состояний и при профилактике рецидивов биполярного расстройства, включая биполярное расстройство с быстрой цикличностью. Сообщалось также об эффективности габапентина при лечении тревожных расстройств, включая паническое расстройство и социофобию. Несмотря на то что было описано большое число наблюдений, контролируемых исследований не проводилось.

Способ применения

Обычно в начале терапии габапентин принимают по 300 мг на ночь, а затем постепенно увеличивают суточную дозу до 900-2400 мг. Период полувыведения габапентина составляет всего 5 часов. Учитывая короткий период полувыведения и ухудшение всасывания при приеме больших доз, рекомендуется принимать препарат несколько раз в сутки. В отличие от других противосудорожных препаратов, габапентин выделяется почками в неизменном виде. Поэтому при заболеваниях почек дозу необходимо снижать. Габапентин не изменяет фармакокинетику лития, принимаемого один раз в сутки.

Побочные эффекты

Габапентин является мягким, хорошо переносимым препаратом и не вызывает тяжелых побочных эффектов. Чаще всего больные жалуются на сонливость, быструю утомляемость, головокружение и нарушение координации. Иногда возникают перевозбуждение и увеличение массы тела. Заболевания печени или крови не описаны. Значимые лекарственные взаимодействия не выявлены. Фактически, хорошая переносимость является основным фактором, определяющим использование этого препарата при биполярном расстройстве, учитывая слабые доказательства его эффективности. По наблюдениям врачей, состояние некоторых больных улучшается при использовании габапентина в качестве дополнительного препарата. Оказывает ли он истинное нормотимическое действие или же задействован его анксиолитический эффект — неясно.

Топирамат.

Топирамат — фруктопиранозное соединение — одобрен для дополнительной терапии устойчивых парциальных эпилептических припадков у взрослых. В настоящее время литература по лечению биполярного расстройства состоит из случайных сообщений и данных групповых исследований, описывающих в основном дополнительную терапию у больных с резистентными расстройствами настроения. В отличие от других противосудорожных препаратов, топирамат чаще вызывает снижение, а не увеличение веса. Топирамат усиливает ГАМК-ергическую передачу, блокирует глутаматные рецепторы, ингибирует карбоангидразу и регулирует натриевую проводимость.

Способ применения

Топирамат обычно добавляют к действующему лечению, начиная с 25 мг два раза в сутки. Через каждые несколько дней или раз в неделю дозу повышают на 25-50 мг. Обычная суточная доза составляет 200-500 мг. Топирамат метаболизируется в незначительной степени. 70% препарата выделяется с мочой в неизменном виде. Период полувыведения составляет 21 час. Топирамат вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими противосудорожными препаратами, такими как карбамазепин и вальпроевая кислота, поэтому при присоединении топирамата необходимо проверять концентрацию препаратов в плазме крови.

Побочные эффекты

Наиболее частыми побочными эффектами топирамата являются сонливость (которая может не проявляться в первые 1-2 недели терапии), быстрая утомляемость, нервозность, головокружения, атаксия и тревога. В зависимости от дозы возможно значительное снижение веса. Некоторые больные отмечают потерю аппетита и легкую тошноту. Есть единичные сообщения о применении топирамата для снижения веса, особенно для компенсации увеличения веса, вызванного другими психотропными препаратами. По некоторым данным, как у больных, так и у здоровых добровольцев отмечается ухудшение концентрации внимания. Это ограничивает применение препарата у некоторых больных, которые предъявляют жалобы на «ощущение тупости». Другие неблагоприятные эффекты топирамата, связанные,

вероятно, с ингибированием карбоангидразы, — это парестезии и высокий риск образования камней в почках.

Клоназепам.

Клоназепам — мощный бензодиазепин, недавно одобренный FDA для лечения панического расстройства; используется в основном как анксиолитик, однако изначально относился к противосудорожным препаратам, применяемым при лечении эпилепсии у детей. Клоназепам используется при следующих видах эпилепсии:

- абсансы (малые эпилептические припадки) (предпочтительнее этосуксимида)
- атипичные абсансы
- судороги у младенцев
- миоклонические припадки
- комплексные парциальные припадки (предпочтительнее карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала).

Противосудорожный эффект проявляется при использовании высоких доз препарата. При этом часто развиваются седация, парадоксальное возбуждение и реже — психотические симптомы. При лечении панического расстройства клоназепам эффективен в более низких дозах (1-3 мг/сутки), при которых обнаруживается меньшее число побочных эффектов. Подобно всем бензодиазепинам, он является безопасным и эффективным седативным препаратом, который используется в сочетании с литием и нейролептиками при лечении маниакальных состояний или других острых психозов. Большое число единичных сообщений и небольших клинических исследований позволили предположить, что клоназепам обладает специфическими антиманиакальными свойствами (в противоположность общему седативному действию). Однако это предположение окончательно не доказано. Кроме того, в настоящее время опубликованы и отрицательные результаты. Более подробно действие клоназепама обсуждается в главе 5.

Тиагабин.⁵⁷

Тиагабин — производное нипекотиновой кислоты; недавно был введен в клиническую практику в качестве дополнительного противоэпилептического препарата при лечении парциальных припадков. Механизм его действия не установлен, однако *in vitro* показано, что он ингибирует обратный захват ГАМК глиальными клетками. Представляют интерес возможные психотропные или нормотимические эффекты этого препарата, однако до настоящего времени наличие таких эффектов практически не доказано. При эпилепсии препарат начинают принимать по 4 мг/сутки и каждую неделю увеличивают суточную дозу на 4 мг до максимальной дозы 56 мг/сутки. Побочные эффекты включают в себя головокружение, сонливость, нервозность и тремор. Хотя дозировка препарата при лечении биполярного расстройства не установлена, по данным клинических сообщений, суточная доза составляет от 8 до 12 мг/сут. При сочетании с карбамазепином усиливается метаболизм тиагабина, а при сочетании с вальпроевой кислотой возрастает концентрация свободного тиагабина.

Пищевые добавки.

Предполагается, что жирные кислоты семейства ω -3 (омега-3) ослабляют передачу нервного импульса по тому же механизму, что и наиболее изученные нормотимики. Stoll et al. (1999) исследовали в течение 4 месяцев 30 больных с биполярным расстройством и обнаружили, что комбинированное использование двух основных ω -3-жирных кислот в больших дозах (9,6 г/сутки) предотвращает развитие новых эпизодов заболевания и по различным оценкам превосходит эффект плацебо. Поскольку в начале лечения больные находились на различных стадиях заболевания, в процессе исследования большинство из них продолжали принимать исходные препараты, а замаскировать рыбный привкус капсул, содержащих жирные кислоты, очевидно, не удалось, то данные результаты должны приниматься с осторожностью (Stoll et al., 1999). Необходимы дополнительные, более методически корректно спланированные исследования.

⁵⁷ Препарат не зарегистрирован в России. — Прим. ред.

Литература.

Фармакология.

Hardy BG, Shulman KI, Mackenzie SE, et al. Pharmacokinetics of lithium in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:153.

Vitiello B, Behar D, Malone R, et al. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:355.

Механизм действия.

Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59:411.

Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:8455.

Manji HK, Lenox RH. Lithium: a molecular transducer of mood-stabilization in the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:161.

Показания.

Аффективные расстройства

Black DW, Winokur G, Bell S, et al. Complicated mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:232.

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271:918.

Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, et al. Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:448.

Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489.

Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:591.

Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1096.

Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL. Response to maintenance therapy in bipolar illness: effect of an index episode. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:401.

Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:727.

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1082.

Varanka TM, Weller RA, Weller EB, et al. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1557.

Присоединение лития к антидепрессантам

Bauman P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:307.

De Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant depression: correlation with the neurobiological actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1327.

Garbutt JC, Mayo JP Jr, Gillette GM, et al. Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T₃ potentiation. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1038.

Heiligenstein MH, Tollefson GD, Faries DE. A double-blind trial of fluoxetine 20 mg and placebo in outpatients with DSM-III-R major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8:247.

Pope HG, McElroy SL, Nixon RA. Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1292.

Price LH, Charney DS, Heninger GR. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1387.

Алкоголизм

De la Fuente JR, Morse RM, Niven RG, et al. A controlled study of lithium carbonate in the treatment of alcoholism. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:177.

Dorus W, Ostrow DG, Anton R, et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA* 1989; 262:1646.

Fawcett J, Clark DC, Aagesen CA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:248.

Другие показания к применению лития

Shiff HB, Sabin TD, Geller A, et al. Lithium in aggressive behavior. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1346.

Другие публикации по лечению биполярного расстройства

Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, et al. Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:448.

Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(suppl):12.

Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:844.

Shukla S, Mukherjee S, Decina P. Lithium in the treatment of bipolar disorders associated with epilepsy: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:201.

Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 37:555.

Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144:1403.

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:179.

Применение.

Cooper TB, Simpson GM. The 24-hour lithium level as a prognosticator of dosage requirements: a two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 1976; 133:440.

Jefferson JW, Greist JH, Clagnaz PJ, et al. Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1593.

Perry PJ, Dunner FJ, Hahn RL, et al. Lithium kinetics in single daily dosing. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64:281.

Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:844.

Побочные и токсические эффекты.

Острая интоксикация литием

Schou M. The recognition and management of lithium intoxication. In: *Johnson FN, ed. Handbook of lithium therapy*. Lancaster, England: MTP Press, 1980.

Simard M, Gumbiner B, Lee A, et al. Lithium carbonate intoxication: a case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149:36.

Действие лития на почки

Battle DC, von Rott AB, Gavira M, et al. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:408.

Bendz H, Aurell M, Balldin J, et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dialysis Transplant* 1994; 9:1250.

Bowen RC, Grof P, Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. *Am J Psychiatry* 1991; 148:189.

De Paulo JR Jr, Correa EI, Sapir DG. Renal function and lithium: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1986; 143:892.

Hetmar O, Brun C, Clemmsen L, et al. Lithium: long-term effects on the kidney: II. Structural changes. *J Psychiatr Res* 1987; 21:279.

Hetmar O, Clemmsen L, Ladefoged J, et al. Lithium: long-term effects on the kidney: III. Prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:251.

Kosten TR, Forrest JN. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1563.

Plenge P, Raaelson OJ. Lithium treatment: Does the kidney prefer one daily dose instead of two? *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66:121.

Wood IK, Parmelee DX, Foreman JW. Lithium induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146:84.

Неврологическая токсичность

Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 1983; 13:452.

Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, et al. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:207.

Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:425.

Saul RF, Hamberger HA, Selhorst JB. Pseudotumor cerebri secondary to lithium carbonate. *JAMA* 1985; 253:2869.

Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70:594.

Другие побочные эффекты

Deandrea D, Walker N, Mehlmauer M, et al. Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2:199.

Franks RD, Dubovsky SL, Lifshitz M, et al. Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1074.

Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:323.

Lyman GH, Williams CC, Dinwoodie WR, et al. Sudden death in cancer patients receiving lithium. *J Clin Oncol* 1984; 2:1270.

Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:47.

Susman VL, Adonizio G. Reintroduction of neuroleptic malignant syndrome by lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:339.

Yassa R, Saunders A, Nastase C, et al. Lithium-induced thyroid disorders: a prevalence study. *J Clin Psychiatry* 1988; 48:14.

Лекарственные взаимодействия.

Miller F, Menmger J. Lithium-neuroleptic neurotoxicity is dose dependent. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:89.

Ragheb M. The clinical significance of lithium-nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:350.

Применение при беременности.

Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271:146.

Zalstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case control study on the association between 1st trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65:817.

Вальпроевая кислота.

Применение при биполярном расстройстве

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271:918.

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271:918.

Calabrese JR, Markovitz P, Kimmel SE, et al. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(suppl):53.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1264.

Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:37.

Побочные и токсические эффекты

Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities: revised table. *Neurology* 1989; 39:1558.

Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, et al. Valproic acid hepatic fatalities. II: U.S. experience since 1984. *Neurology* 1989; 39:201.

Smith MC, Black TP. Convulsive disorders: toxicity of anticonvulsants. *Clin Pharmacol* 1991; 14:97.

Wisner KL, Perel JM. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:167.

Карбамазепин.

Применение при биполярном расстройстве

Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CMH. Carbamazepine vs. lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1986; 153:198.

Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, et al. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized double-blind three-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:490.

Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:915.

Stuppaek C, Barnas C, Miller C, et al. Carbamazepine in the prophylaxis of mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:39.

Применение при других психических заболеваниях

Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, et al. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989; 146:617.

Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:448.

Sramek J, Herrera J, Costa J, et al. A carbamazepine trial in chronic treatment refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145:748.

Uhde TW, Stein MB, Post RM. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1104.

Побочные и токсические эффекты

Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol* 1982; 11:309.

Heh CWC, Sramek J, Herrera J, et al. Exacerbation of psychosis after discontinuation of carbamazepine treatment. *Am J Psychiatry* 1988; 145:878.

Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:425.

Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, et al. Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1196.

Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW, et al. Carbamazepine and thyroid function in affectively ill patients. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1150.

Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983; 24(suppl 1):55.

Лекарственные взаимодействия

Arana GW, Goff D, Friedman H, et al. Does carbamazepine induced lowering of haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 1986; 143:650.

Ketter TA, Post RM, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine: Parts I and II. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:198.

Применение при беременности

Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 152:592.

Jones KL, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320:1661.

Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324:674.

Другие противосудорожные препараты.

Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1019.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:79.

Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *Affect Disord* 1998; 50:245.

Young LT, Robb JC, Hasey GM, et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 55:73.

Другие препараты.

Ghaemi SN, Goodwin FK. Use of atypical agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 12(suppl):57.

Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998; 50:245.

Suppes T, Webb A, Paul B, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1164.

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:407.

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:702.

Глава 5. Бензодиазепины и другие анксиолитические препараты.

Бензодиазепины обладают анксиолитическим, седативным, противосудорожным и миорелаксирующим свойствами, каждое из которых используется в клинической практике. В настоящее время синтезировано большое количество бензодиазепиновых препаратов (табл. 5.1). Кроме того, в США зарегистрированы два препарата (золпидем и залеплон)⁵⁸, отличающиеся от бензодиазепинов по структуре, но имеющие сходный механизм действия. До появления бензодиазепинов в 1960 году для лечения тревоги и бессонницы применялось множество других соединений. В начале века использовали бромиды; в 40-е годы — этиловый спирт и его структурные аналоги, например паральдегид и хлоралгидрат; в 50-е годы — барбитураты и производные пропандиола, включая мепробамат.

Таблица 5.1. Транквилизаторы и снотворные

Название	Стандартные препараты (мг)	Препараты пролонгированного действия (мг)	Парентеральные препараты (мг)
----------	----------------------------	---	-------------------------------

⁵⁸ В России зарегистрирован препарат зопиклон (имован). Залеплон в России не зарегистрирован. — *Прим. ред.*

Алпразолам ^а (Ксанакс, Алзолам и др.)	0,25; 0,5; 1,0; 2,0 (таблетки)	0,5; 1 мг** (ретард)	
Буспирон ^{*б} (Буспар)	5; 10 (таблетки)		
Гидроксизин ^{**б} (Атаракс и др.)	25 (таблетки)		
Диазепам (Валиум, Реланиум, Седуксен, Сибазон и др.)	2; 5; 10 (таблетки, драже**) 5; 10/2,5 мл** (раствор для ректальн. введения)	15*	10 мг/2 мл*; 5 мг/2 мл** (амп. или аэроз.*) 50 мг/10 мл (пузырек)*
Золпидем ^{Δб} (Амбиен*, Ивадал, Нитрест и др.)	5; 10 (таблетки)		
Зопиклон ^{**Δб} (Имован, Релаксон, Сомнол и др.)	7,5 (таблетки)		
Квазепам ^{*Δ} (Дорал)	7,5; 15,0 (таблетки)		
Клоназепам ^г (Клонопин*, Антелепсин, Клонотрил, Ривотрил)	0,25**; 0,5; 1,0; 2,0 (таблетки) 2,5 мг/мл** (раствор для приема внутрь)		1 мг/2 мл** (ампулы)
Клоразепат (Транксен и др.)	3,75; 7,5; 15,0 (таблетки)* 3,75; 5,0; 7,5; 10; 15** (капсулы)	11,25; 22,5*	
Лоразепам ^а (Ативан*, Лорафен, Мерлит и др.)	0,5*; 1,0; 2,0; 2,5** (таблетки, драже**)		20 мг/10 мл*, 40 мг/10 мл* (пузырек) 2 мг/мл*; 4 мг/мл* (аэрозоль)
Медазепам ^{***} (Мезапам, Рудотель)	10,0 (таблетки)		
Мепробамат ^{**б} (Мепротан)	200; 400 (таблетки)		
Мидазолам ^Δ (Версед*, Дормикум, Флормидал)	7,5**; 15** (таблетки)		1 мг/мл; 3 мг/мл**; 5 мг/мл (ампулы, пузырек*)
Нитразепам ^{**Δ} (Радедорм, Эуноктин и др.)	5,0; 10,0 (таблетки)		
Оксазепам (Нозепам, Тазепам, Серакс* и др.)	10**; 15; 30** (таблетки) 10*; 15*; 30* (капсулы)		
Темазепам ^Δ (Ресторил*, Сигнопам)	7,5*; 15,0*; 30,0* (капсулы) 10,0** (таблетки)		
Тофизопам [*] (Грандаксин)	50,0 (таблетки)		
Триазолам ^Δ (Хальцион)	0,125**; (таблетки)	0,25	

Феназепам**а	0,5; 1,0; 2,5 (таблетки)		1 мг/мл; 3 мг/мл (ампулы)
Флунитразепам**Δ (Рогипнол)	1,0 (таблетки)		
ФлуразепамΔ (Далман*, Апо-флуразепам)	15; 30 (капсулы)		
Хлордиазепоксид ^{в*} (Либриум*, Элениум, драже**), Хлозепид, Амиксид** и др.)	5; 10; 25* (таблетки, драже**), 5*; 10*; 25* (капсулы)		100 мг/2 мл* (ампулы)
Эстазолам*Δ (Просом)	1; 2 (таблетки)		

а — Для ускорения действия таблетки иногда принимаются под язык (сублингвально). — *Прим. ред.*

б — Небензодиазепиновые препараты. — *Прим. ред.*

в — Выпускаются с клидиниум бромидом (Либракс*, Клипоксид*) и амитриптилином (Лимбитрол*, Амиксид**).

г — Клоназепам применяется также и как противоэпилептическое средство. — *Прим. ред.*

* — Дневные транквилизаторы. — *Прим. ред.*

Δ — Снотворные препараты (гипнотики). — *Прим. ред.*

* — Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

** — Препарат и/или данные добавлены редактором. — *Прим. ред.*

Бензодиазепины, подобно другим седативно-снотворным препаратам, оказывают угнетающее воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). В относительно низких дозах они проявляют анксиолитические свойства, а в более высоких дозах — седативно-снотворные (т. е. вызывают седацию или оказывают снотворный эффект). Бензодиазепины обладают рядом очевидных преимуществ перед другими группами седативных препаратов. В отличие от барбитуратов и их аналогов бензодиазепины обладают: а) более широким диапазоном доз между анксиолитическим и седативным эффектом; б) более редким развитием привыкания или зависимости; в) меньшим риском злоупотребления; г) более высоким соотношением между средней летальной и средней эффективной дозами (LD50:ED50). Действительно, передозировка барбитуратов и препаратов с аналогичным механизмом действия может вызывать развитие комы, остановки дыхания и смерть, в то время как смерть в результате передозировки бензодиазепинов наступает редко. С момента появления бензодиазепинов в медицинской практике число случаев умышленного или случайного отравления лекарственными препаратами заметно сократилось. Учитывая преимущества бензодиазепинов, использование большинства старых препаратов (например, секобарбитала, фенобарбитала, мепробамата, глутетимида или этхлорвинола) для достижения анксиолитического или седативного эффекта неоправданно. В настоящее время выпускаются также небензодиазепиновые препараты с относительно селективным сродством к бензодиазепиновым рецепторам 1-го типа. Обнаружено, что они обладают некоторыми преимуществами перед бензодиазепинами при лечении бессонницы.

Бензодиазепины.

Широкое использование бензодиазепинов в общей медицинской практике у больных с жалобами на тревогу и бессонницу обусловлено сочетанием эффективности и относительной безопасности. Бензодиазепины в настоящее время используются достаточно широко, несмотря на то, что за последние 20 лет стали назначаться значительно реже, поскольку участились случаи привыкания и злоупотребления. Действительно, при длительном применении даже терапевтических доз бензодиазепинов (6 месяцев и более) высок риск развития зависимости или

синдрома отмены. Однако чаще всего зависимость вызывают высокопотентные препараты кратковременного действия. Тем не менее риск развития зависимости при правильном использовании бензодиазепинов сильно преувеличен. У многих больных длительная терапия бензодиазепинами вызывает улучшение состояния без развития серьезных побочных эффектов. Вполне вероятно, что излишние опасения развития привыкания служат причиной прекращения потенциально эффективной терапии у многих тревожных больных. С другой стороны, при выборе препарата врач должен учитывать, что некоторые высокопотентные короткодействующие препараты, такие как алпразолам и лоразепам, могут вызывать формирование зависимости. В целом не следует отказываться от применения бензодиазепинов, следуя предубеждениям, однако назначение бензодиазепинов требует тщательной диагностической оценки состояния больного. Рациональное применение бензодиазепинов базируется на следующих принципах:

1. Наличие синдрома, который отвечает на применение бензодиазепинов.
2. Использование по возможности немедикаментозных методов лечения.
3. Правильная оценка продолжительности терапии (избегая длительного лечения бессонницы, но учитывая, что многие тревожные расстройства требуют длительной терапии).
4. Учет соотношения между риском и эффективностью лечения бензодиазепинами (например, бензодиазепины не следует применять, если в анамнезе имеется алкогольная или лекарственная зависимость, за исключением тех случаев, когда присутствуют абсолютные показания, отсутствует другая альтернатива и терапия близится к завершению).
5. Подбор дозировки таким образом, чтобы терапевтический эффект был максимальным, а побочные эффекты (например, сонливость) — минимальны.
6. Контроль возможности злоупотребления (когда доза повышается без необходимости или в тайне от других).
7. Постепенная отмена препарата после соответствующей проверки, определяющей необходимость дальнейшего лечения.
8. Пересмотр диагноза и терапевтической стратегии; если эффективность терапии недостаточна, необходимо длительно продолжать лечение или использовать более высокие дозы, чем обычно.

Химические свойства.

Бензодиазепины — это группа близкородственных препаратов. Название *бензодиазепины* отражает общие структурные особенности — бензольное кольцо, соединенное с семичленным диазепиновым кольцом.

Фармакология.

Развитие зависимости

Основная фармакологическая проблема, связанная с использованием бензодиазепинов, заключается в их способности вызывать развитие зависимости, что связано с высоким риском появления синдрома отмены, чаще всего после длительного курса терапии. Длительное назначение бензодиазепинов обычно требуется при лечении панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства, имеющих хроническое течение. Симптомы отмены могут являться существенным ограничением при проведении терапии, приводя к появлению чувства дискомфорта и затрудняя своевременное прекращение лечения. **Фармакологическую зависимость часто путают с привыканием к лекарственным препаратам**, что значительно усложняет клиническое использование бензодиазепинов.

Зависимость подразумевает возникновение патологических абстинентных симптомов после внезапного прекращения приема препарата. Раньше считалось, что физическая зависимость, которая проявляется симптомами отмены (такими как тремор или повышение артериального давления), возникающими после прекращения приема препарата, служит основным индикатором привыкания к лекарственному препарату. В настоящее время эта концепция подверглась пересмотру. Некоторые препараты, к которым развивается сильное привыкание, например кокаин, не

вызывают физического синдрома отмены. Кроме того, многие лекарственные средства, например антигипертензивные препараты клонидин и пропранолол, могут вызывать физическую зависимость (т. е. возобновление симптомов гипертонии или стенокардии после отмены препарата), не формируя аддиктивного поведения. Сейчас под привыканием подразумевается не физическая зависимость, а совокупность когнитивных, аффективных, поведенческих и физиологических признаков, которые указывают на неодолимую тягу к препарату и неспособность контролировать его потребление, несмотря на такие отрицательные последствия, как появление соматических заболеваний, нарушение жизненного уклада и заметное затруднение interpersonal общения.

В IV издании руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) термин «привыкание» не употребляется, поскольку имеет множество неточных и неправильных толкований. Однако при использовании в DSM-III и DSM-IV термина «лекарственная зависимость» повышается вероятность серьезных разногласий по поводу применения бензодиазепинов (и наркотических анальгетиков) как среди врачей, так и среди пациентов. У больных в терминальной стадии рака, испытывающих сильные боли, может развиваться психическая и физическая зависимость от наркотических анальгетиков, но не развивается привыкание. Это означает, что контроль над лекарственным препаратом не теряется и не развивается поведение, характеризующееся постоянными поисками препарата. Более того, когда боль проходит, больной не испытывает потребности в препарате. Зависимость от бензодиазепинов может развиваться у больных с паническим расстройством. При резком прекращении приема препарата у таких больных может возникнуть рецидив тревоги и даже симптомы отмены (например, тахикардия), но при этом отсутствует аддиктивное поведение. Путаница в понимании зависимости и привыкания может вызывать у больного ненужное беспокойство и, что более важно, способствовать назначению заниженных дозировок препарата, даже когда препарат принимается по назначению врача. Хотя больные, злоупотребляющие различными препаратами, действительно могут неправильно применять бензодиазепины и, в полном смысле слова, привыкать к ним, в целом бензодиазепины вызывают привыкание в гораздо меньшей степени, чем опиоиды, кокаин, алкоголь, барбитураты или никотин. Законы, ограничивающие применение бензодиазепинов (например, принятые в Нью-Йорке), снизили частоту назначения бензодиазепинов, но могут вести к увеличению применения более опасных и менее эффективных лекарств, таких как мепробамат, метиприлон и барбитураты.

Выбор бензодиазепина

Все бензодиазепины обладают сходным механизмом действия и спектром побочных эффектов. Бензодиазепины являются классом веществ, в котором фармакокинетические свойства препарата играют решающую роль при выборе конкретного лекарственного средства. Лекарственные формы, время развития эффекта, продолжительность действия и способность накапливаться в организме существенно различаются у отдельных препаратов и могут влиять как на частоту развития побочных эффектов, так и на успех терапии в целом. Другим важным фактором, влияющим на выбор бензодиазепина, является сила действия препарата.⁵⁹ Например, наиболее сильнодействующие средства используются для лечения панического расстройства и некоторых видов эпилепсии.

Способы введения препаратов

Пероральный прием. Большинство бензодиазепинов хорошо всасываются после приема на пустой желудок. Для многих препаратов максимальный уровень в плазме крови достигается в течение 1-3 часов после приема, хотя среди бензодиазепинов этот временной диапазон может сильно варьировать (табл. 5.2). Антациды в значительной степени препятствуют всасыванию бензодиазепинов, поэтому прием бензодиазепинов должен предшествовать приему антацидов.

Таблица 5.2. Бензодиазепиновые препараты

Препарат	Доза (мг)**	Скорость развития	Период полураспредел	Период полувыведе
----------	-------------	-------------------	----------------------	-------------------

⁵⁹ Под силой действия препарата подразумевается минимальная доза, действие которой вызывает основной лечебный эффект. Чем меньше эта доза, тем мощнее препарат. — Прим. ред.

	*	эффекта после приема внутри	ения	ния (часы) ^а
Алпразолам (Ксанакс, Алзолам и др.)	0,5	Средняя	Промежуточный	6-20
Диазепам (Валиум, Сибазон, Реланиум, Седуксен и др.)	5,0	Высокая	Короткий	30-100
Квазепам* (Дорал)	15,0	Высокая-средняя	Промежуточный	50-160
Клоназепам (Клонопин*, Антелепсин, Клонотрил, Ривотрил и др.)	0,25	Средняя	Промежуточный	18-50
Клоразепат ^б (Транксен)	7,5	Высокая	Короткий	30-100
Лоразепам (Ативан*, Лорафен, Мерлит, Лоран и др.)	1,0	Средняя	Промежуточный	10-20
Медазепам** (Мезапам, Рудотель и др.)	10,0	Средняя-низкая	Промежуточный	50-120
Мидазолам (Версед*, Флормидал*, Дормикум)	15,0**	Средняя	Короткий	2-3
Нитразепам (Эуноктин, Радедорм и др.)	10,0	Средняя	Короткий	около 30
Оксазепам (Нозепам, Тазепам и др.)	15,0	Средняя-низкая	Промежуточный	8-12
Темазепам (Сигнопам, Ресторил*)	30,0*** *	Средняя	Короткий	8-20
Тофизопам** (Грандаксин)	200,0	Средняя-низкая	Промежуточный	8-12
Триазолам (Хальцион)	0,25	Средняя	Короткий	1,5-5
Феназепам**	1,0	Высокая	Промежуточный	около 20
Флунитразепам** (Рогипнол)	1,0	Высокая	Короткий	около 20
Флуразепам (Далман*, Апо-флуразепам)	30,0	Высокая-средняя	Короткий	50-160
Хлордiazепоксид (Либриум*, Элениум, Хлозепид, Амиксид** и др.)	10,0	Средняя	Длинный	30-100
Эстазолам* (Просом)	2,0	Средняя	Промежуточный	10-24

а — Период полувыведения, общий для всех метаболитов. У пожилых больных период полувыведения более длинный (ближе к верхней границе диапазона). У хлордiazепоксида, клоразепата и diaзепамa имеется долгоживущий активный метаболит десметилдiazепам. При длительном применении препаратов этот активный метаболит отвечает за большую часть их фармакодинамических эффектов.

б — Клоразепат — это неактивное пролекарство. Активным метаболитом является десметилдiazепам.

* — Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

** — Препарат и/или данные добавлены редактором. — *Прим. ред.*

*** — Речь, по-видимому, идет о дозе препарата, которая позволяет судить о мощности (сравнительной эквивалентности) бензодиазепиновых производных. — *Прим. ред.*

**** — Здесь авторы указали максимальную дозу препарата, средняя доза составляет 10-20 мг/сут. — *Прим. ред.*

Скорость наступления эффекта может являться важным фактором при выборе бензодиазепа (табл. 5.2). Например, быстрое развитие эффекта важно в тех случаях, когда необходимо добиться седации или при трудностях с засыпанием. Препараты замедленного действия назначаются в тех случаях, когда отмечаются проблемы со сном в середине ночи. Пик концентрации быстро действующих препаратов выше и короче по сравнению с пиком концентрации медленно действующих препаратов, который ниже и длиннее (рис. 5.1). Психотропные эффекты быстро действующих препаратов, например диазепама или клоразепата, ясно ощущаются больными, поскольку их концентрация изменяется быстро, а пик концентрации достаточно высок. Таким образом, больные могут ощущать как положительные, так и отрицательные эффекты. Некоторые больные ожидают скорейшего начала действия препарата, воспринимая его как терапевтический. Другие больные могут испытывать дисфорию, жалуются на заторможенность и нарушение координации движений. Часто такие больные лучше реагируют на препараты замедленного действия. Поэтому важно тщательно расспрашивать больных о появлении подобных реакций. Больным, склонным к злоупотреблению лекарствами, могут нравиться эффекты, возникающие на пике концентрации бензодиазепа. Поэтому пациентам, у которых в анамнезе отмечалась лекарственная зависимость, лучше назначить препарат замедленного действия (например, оксазепам) или вообще не назначать бензодиазепины.

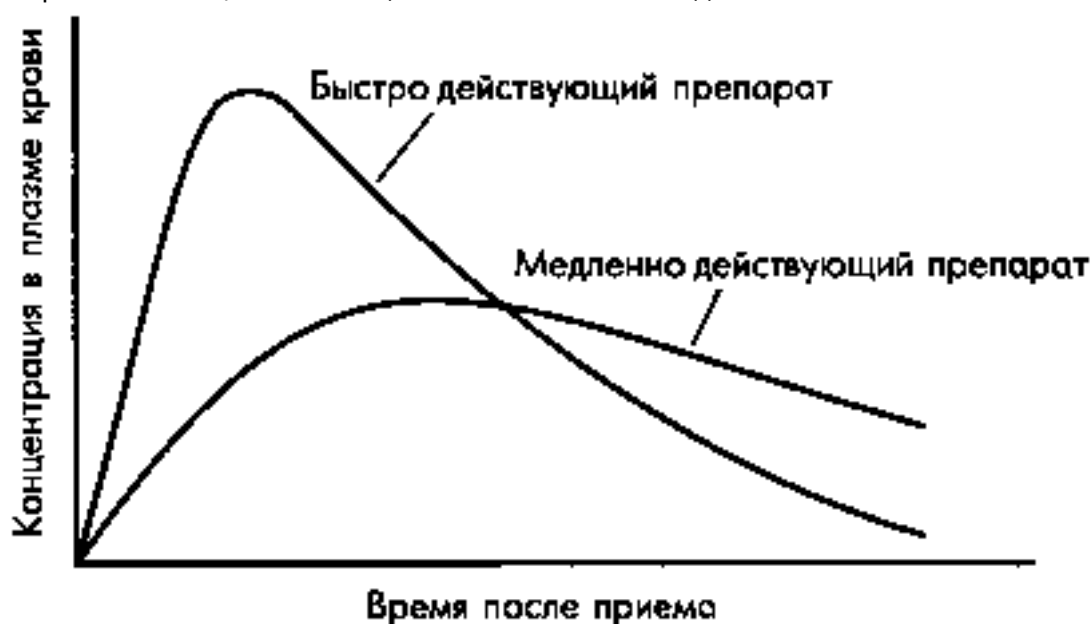


Рис. 5.1. Сравнение максимальных концентраций, которые достигаются при разных скоростях всасывания. Эти кривые представляют различие концентраций одного и того же препарата при быстром и медленном внутривенном введении. Эти кривые также могут описывать максимальные концентрации для эквивалентных доз двух родственных препаратов с разными скоростями всасывания. Препарат, который всасывается быстрее, достигает более высокой концентрации.

Бензодиазепины заметно различаются по скорости наступления терапевтического эффекта (табл. 5.2), что обеспечивает широкие возможности для выбора препарата. Диазепам быстро всасывается и обычно достигает максимальной концентрации в течение 1 часа после приема *per os*.

Сублингвальный прием. Некоторые бензодиазепины (негенерические формы лоразепама, алпразолама и триазолама)⁶⁰ выпускаются в форме, пригодной как для

⁶⁰ Это же касается оригинального отечественного препарата — феназепама. — *Прим. ред.*

сублингвального, так и для перорального применения. Оказывается, что скорости достижения максимальной концентрации при сублингвальном и пероральном применении различаются незначительно. Однако сублингвальное применение может быть удобнее в том случае, если больной не может глотать таблетки или принимает препарат на полный желудок, что замедляет всасывание. Кроме того, при ожидании быстрого облегчения симптоматики возрастает эффект плацебо. При сублингвальном применении таблетку следует положить под язык и дать ей раствориться. Сухость во рту может затруднять растворение таблетки. В зависимости от комбинации веществ, генерические формы могут не всасываться сублингвально.

Внутримышечное введение. Всасывание бензодиазепинов после внутримышечной инъекции различается в зависимости от препарата и места введения. В мышцах с хорошим кровоснабжением всасывание происходит быстрее. В частности, считается, что лоразепам, мидазолам и, возможно, диазепам хорошо всасываются в дельтовидной мышце, что делает это место предпочтительнее для внутримышечного введения, чем широкая латеральная мышца или большая ягодичная мышца. Хлордиазепоксид плохо всасывается при внутримышечном введении, вне зависимости от места инъекции.

Внутривенное введение. Бензодиазепины часто используются внутривенно для достижения седации перед операцией или для лечения эпилептических припадков. В психиатрической практике внутривенное введение бензодиазепинов применяется только в экстренных случаях. Внутривенное введение диазепама, лоразепама или мидазолама может быть полезным для лечения нейролептической дистонии гортани в случае неэффективности антихолинергических препаратов (см. главу 2), а также для быстрого достижения седации у больных с выраженным психомоторным возбуждением или при делирии. Среди трех вышеперечисленных препаратов лоразепам действует дольше после однократного внутримышечного введения, так как он медленнее распределяется в жировой ткани, чем диазепам. Распределение в жировой ткани является критическим параметром продолжительности действия препаратов после однократной инъекции (см. раздел о продолжительности действия). Мидазолам характеризуется очень коротким периодом полувыведения.

Бензодиазепины внутривенно следует вводить медленно (в течение одной или двух минут). При слишком быстром введении резко повышается уровень бензодиазепаина в плазме крови, что может привести к остановке дыхания (рис. 5.1). Применять бензодиазепины внутривенно могут только опытные медработники, имеющие специальное оборудование для лечения возможной остановки дыхания.

Продолжительность действия

Период полувыведения бензодиазепиновых препаратов не отражает продолжительности клинического эффекта. Клиническая эффективность зависит от присутствия в крови по крайней мере минимально эффективной концентрации препарата, которая соответствует концентрации в хорошо кровоснабжаемых тканях, например в мозге. После однократного приема концентрация препарата может снижаться до неэффективной либо: а) за счет распределения в периферических тканях, например в жировой ткани (эта фаза, обозначаемая как фаза α , характеризуется периодом полураспределения); б) посредством метаболической инактивации или выведения препарата из организма (обозначается как фаза β и характеризуется периодом полувыведения).

Объем распределения представляет собой пространство, занимаемое тканями, в которых может находиться лекарственное соединение. Он определяется растворимостью препарата в жирах и его способностью связываться с клетками тканей. При многократном введении препарата происходит насыщение тканей, и время полувыведения становится более важным параметром, описывающим поведение препарата. Бензодиазепины различаются по времени полураспределения и полувыведения, что объясняет разнообразие их клинических эффектов.

Фармакокинетические особенности имеют важное клиническое значение и учитываются при использовании бензодиазепинов (табл. 5.3). При разовом введении бензодиазепинов (например, в экстренных ситуациях) критическими параметрами являются скорости всасывания и распределения (так как ослабление эффекта бензодиазепинов в большей степени связано с перераспределением в тканях, чем с выведением из организма). При многократном применении, когда произошло

насыщение тканей, основное значение приобретает период полувыведения, который определяет устойчивую концентрацию препарата в крови.

Таблица 5.3. Клиническое значение фармакокинетики бензодиазепинов
Ситуации, при которых важно учитывать фармакокинетику однократной дозы

Лечение бессонницы (однократное, на одну ночь)
 Проблемы со сном во время смены часовых поясов
 Экстренная помощь при выраженной тревоге или возбуждении
 Быстрая седация у больных с острыми психозами
 Эпилептический статус
 Седация перед операцией
 Усиление анестезии

Ситуации, при которых важно учитывать фармакокинетику многократного применения бензодиазепинов

Длительное лечение тревоги
 Терапия хронической бессонницы
 Среднесрочное использование в дополнение к антидепрессантам
 Длительное лечение нейролептической акатизии

Данные механизмы можно продемонстрировать на примере двух широко используемых препаратов — диазепама и лоразепама. При приеме диазепама внутрь период полураспределения (фаза α) составляет 2,5 часа, а период полувыведения (фаза β) — более 30 часов. Десметилдиазепам — основной активный метаболит диазепама, увеличивает период полувыведения до 60-100 часов (у пожилых до 200 часов). Это означает, что при однократном приеме эффект диазепама длится относительно недолго за счет быстрого распределения препарата в тканях, а при длительном применении, когда важным параметром становится период полувыведения, диазепам действует достаточно долго (т. е. накапливается в организме в высокой концентрации). Напротив, у лоразепама объем распределения меньше, чем у диазепама, несмотря на относительно короткий период полувыведения (10 часов) и отсутствие активных метаболитов. Поэтому он действует дольше при однократном применении. Следовательно, в экстренных случаях (например, для достижения быстрой седации или при внутривенном введении при эпилептическом статусе) лоразепам может быть предпочтительнее диазепама, поскольку он действует дольше. Однако при длительном применении эффект лоразепама менее продолжителен, чем у диазепама, так как лоразепам не достигает такой высокой концентрации, как диазепам (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Клиническое значение продолжительности периода полувыведения при длительном применении

Длительный период полувыведения		Короткий период полувыведения	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Менее частый прием	Кумуляция (проблема для пожилых больных)	Отсутствие кумуляции	Более частый прием препаратов
Отсутствие рецидивов тревоги и бессонницы в промежутках между приемами	При лечении бессонницы высокий риск седации на следующий день после приема препарата	При длительном использовании снотворных реже развивается дневная сонливость	Рецидивы бессонницы (особенно после применения высокопотентных препаратов несколько ночей подряд)
Менее выраженные симптомы отмены			Рецидивы тревоги по утрам и в промежутках между

			приемами (для высокопотентных препаратов)
--	--	--	---

Другая важная проблема, касающаяся продолжительности действия, связана с использованием высокоэффективных коротко действующих бензодиазепинов алпразолама, триазолама и мидазолама и, в меньшей степени, лоразепама. Эти препараты чаще вызывают развитие зависимости, так как быстрое окончание действия приводит к проявлению симптомов отмены. Таким образом, в промежутках между приемами препарата могут возвращаться клинические симптомы, для лечения которых были назначены бензодиазепины. Например, у некоторых больных с паническим расстройством, принимающих алпразолам, в промежутках между приемами препарата возникают рецидивы тревоги, поэтому приходится увеличивать частоту приема до 4-5 раз в сутки. У больных, принимающих для лечения бессонницы триазолам, симптомы зависимости могут проявляться ранними пробуждениями или тревогой. Такие проблемы можно решить, переведя пациента на препарат пролонгированного действия. Например, при лечении панической тревоги алпразолам заменяют на клоназепам (метод описан в разделе «Риск развития зависимости и симптомы отмены»), а в случае бессонницы триазолам заменяют на темазепам или флуразепам.

Метаболизм

Все бензодиазепины, за исключением лоразепама, оксазепама и темазепама, окисляются микросомальными ферментами печени с образованием деметилированных, гидроксильированных и других окисленных соединений, которые сами по себе обладают фармакологической активностью. Эти активные метаболиты в свою очередь конъюгируют с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных глюкуронидов, которые, благодаря своей хорошей растворимости, быстро выводятся с мочой. Основные пути метаболизма бензодиазепинов показаны на рисунке 5.2.

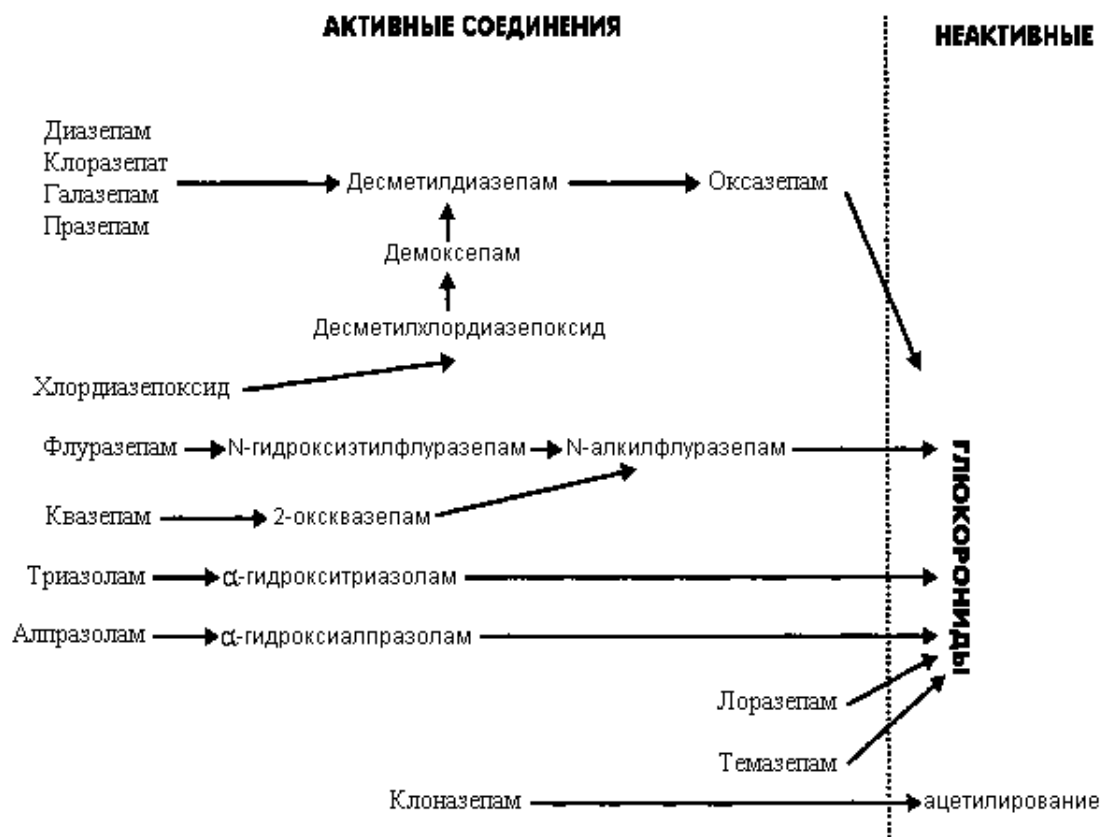


Рис. 5.2. Основные пути метаболизма бензодиазепинов. Жирным шрифтом обозначены соединения, используемые в США. Все соединения слева от пунктирной линии активны, за исключением клоразепата, который является пролекарством для десметилдiazепам.

Некоторые активные метаболиты бензодиазепинов, например десметилдиазепам и десалкилфлуразепам, характеризуются очень длинным периодом полувыведения и при длительном лечении могут стать наиболее фармакологически активными соединениями плазмы крови. С другой стороны, в обычных условиях (за исключением цирроза печени) активные метаболиты алпразолама, триазолама и мидазолама не имеют особого клинического значения.

Лоразепам, оксазепам и темазепам метаболизируются сразу, соединяясь с глюкуроновой кислотой и минуя промежуточные стадии, поэтому активных метаболитов не образуют. В противоположность другим метаболическим превращениям бензодиазепинов, процесс глюкуронизации меньше затрагивается при старении и заболеваниях печени. Поэтому для пожилых больных или больных с циррозом печени препаратами выбора являются лоразепам и оксазепам. При циррозе печени выведение бензодиазепинов, метаболизируемых путем окисления или деметилирования, может уменьшаться в пять раз, поэтому обычные дозы могут привести к интоксикации. Даже такие препараты, как алпразолам, триазолам и мидазолам, при циррозе могут накапливаться в опасной концентрации.

Механизм действия.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) представляет собой основной ингибитор нейротрансмиссии в ЦНС. Эта аминокислота действует, связываясь с ГАМК-А рецепторами — лиганд-зависимыми каналами, в которых участок связывания нейромедиатора и ионный канал составляют один макромолекулярный комплекс. Поскольку ионный канал, входящий в состав ГАМК-А рецептора, селективно пропускает внутрь нейрона анионы хлора, активация ГАМК-А рецептора приводит к гиперполяризации нейрона и, таким образом, тормозит запуск потенциала нейротрансмиссии. Механизм действия бензодиазепинов основан на связывании со специфическим участком ГАМК-А рецептора.

Фармакология ГАМК-А рецептора достаточно сложна. ГАМК-А рецептор служит основным местом действия не только бензодиазепинов, но и барбитуратов, а также обуславливает некоторые токсические эффекты этанола. На рисунке 5.3 схематически изображены участки связывания лекарств и нейромедиаторов на ГАМК-А рецепторе. Бензодиазепины и барбитураты связываются с различными участками рецептора и усиливают тормозное действие ГАМК. Они действуют посредством аллостерической регуляции, изменяя конфигурацию рецептора так, что его сродство к ГАМК увеличивается. Кроме того, эти препараты взаимно усиливают действие друг друга. Этиловый спирт также действует аллостерически, повышая сродство рецептора к ГАМК и другим препаратам. Он не связывается с самим рецептором, а изменяет мембранное окружение рецептора. В высоких дозах барбитураты и этиловый спирт, но не бензодиазепины, могут открывать каналы для ионов хлора независимо от ГАМК. Тот факт, что бензодиазепины, барбитураты и этиловый спирт действуют на один и тот же рецептор, объясняет их фармакологический синергизм (а значит опасность передозировки при комбинированном применении) и перекрестную толерантность. Перекрестная толерантность используется при детоксикации больных алкоголизмом бензодиазепиновыми препаратами.

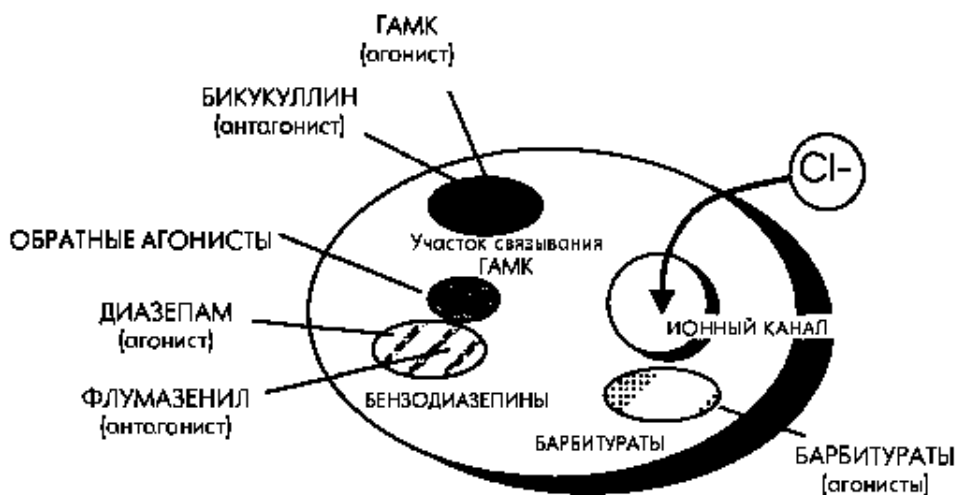


Рис. 5.3. Схема рецептора ГАМК-А. Диаграмма иллюстрирует 3 основных участка связывания на рецепторе ГАМК-А и хлорный канал. Субъединицы, составляющие рецептор, не показаны. Хлорный канал открывается в тот момент, когда две молекулы ГАМК связываются с соответствующим участком на рецепторе. Проконвульсант бикикуллин блокирует участок связывания ГАМК. Участки связывания бензодиазепинов и барбитуратов физически отделены друг от друга и от ГАМК-связывающего участка. Соединения (например, флумазенил), конкурирующие с бензодиазепинами (например, диазепамом) за участок связывания, считаются антагонистами бензодиазепинов.

Недавно было показано, что ГАМК-А рецепторы состоят из нескольких субъединиц. Активный ГАМК-А рецептор включает две α субъединицы, две β субъединицы и γ или δ субъединицу. С бензодиазепинами взаимодействуют только те рецепторы, у которых имеется γ субъединица. Выявлено несколько разновидностей α , β и γ субъединиц. Разнообразие ГАМК-А рецепторов, которое обеспечивается различными сочетаниями субъединиц, используется для создания новых лекарственных препаратов. Различие ГАМК-А рецепторов позволяет надеяться на разработку в будущем новых, более селективных бензодиазепиноподобных препаратов, обладающих менее выраженным седативным эффектом или реже вызывающих зависимость.

Хотя известно, что основное действие бензодиазепинов и золпидема⁶¹ связано с аллостерической регуляцией ГАМК-А рецепторов, остается не совсем понятен их анксиолитический эффект. Принимая во внимание широкое распространение в ЦНС рецепторов ГАМК-А, не ясно, как достигается специфическое анксиолитическое действие бензодиазепинов, применяемых в терапевтических дозах. Необходимо выяснить, какие именно ГАМК-ергические синапсы из множества присутствующих в ЦНС опосредуют анксиолитическое действие бензодиазепинов, и каковы их нормальные физиологические функции. На основе данных, полученных в опытах на животных, предполагается, что анксиолитические свойства бензодиазепинов связаны с ингибированием нейронов лимбической системы, включая миндалину, а также серотонинергических (5-НТ) и норадренергических нейронов ствола мозга. Противосудорожное действие бензодиазепинов может быть связано с действием на нейроны коры.

Золпидем и залеплон.⁶²

Золпидем — небензодиазепиновый снотворный препарат, относящийся к классу имадазопиридинов. Залеплон — соединение ряда пиразолопирамидинов. В отличие от бензодиазепинов эти препараты взаимодействуют только с небольшой частью ГАМК-А рецепторов, а именно с бензодиазепиновыми рецепторами I типа. По фармакологической активности золпидем и залеплон в некоторой степени пересекаются с бензодиазепинами, но обладают менее выраженным миорелаксирующим и анксиолитическим действием. Оба эти препарата эффективны при кратковременном лечении бессонницы, но по сравнению с бензодиазепинами не проявляют выраженных анксиолитических, миорелаксирующих и противосудорожных эффектов. Они быстро и полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 1-2 часа. После приема пищи всасывание этих препаратов задерживается, поэтому для достижения оптимального снотворного эффекта их следует принимать на пустой желудок. Оба препарата метаболизируются в печени. Период полувыведения короткий и составляет 2,5 часа для золпидема и 1 час для залеплона. Таким образом, седативный эффект длится очень недолго. У пожилых больных и больных с заболеваниями печени период полувыведения увеличивается. Рекомендуемые дозы для золпидема и залеплона составляют 5 или 10 мг. Меньшие дозы рекомендуется использовать у пожилых больных или при начале лечения, особенно у больных, впервые использующих

⁶¹ Это же касается и другого, зарегистрированного в России гипнотика — зопиклона (имован). — *Прим. ред.*

⁶² Залеплон не зарегистрирован в России. Близким к этим препаратам клиническим и фармакологическим действием обладает также разрешенный к применению у нас в стране зопиклон (имован). — *Прим. ред.*

снотворные. Благодаря быстрому выведению залеплон в дозах до 20 мг безопасен и не вызывает остаточных эффектов в дневное время. По некоторым данным, при прекращении приема этих препаратов рецидивы бессонницы возникают реже, чем при использовании бензодиазепинов, однако по сообщениям многих пациентов, после их отмены время засыпания увеличивается. Поскольку залеплон относительно недавно разрешен для клинического применения, достаточный опыт его использования отсутствует. Данные исследований свидетельствуют об отсутствии развития быстрого привыкания, меньшем взаимодействии с алкоголем по сравнению с бензодиазепинами, а остаточные эффекты и нарушение памяти при использовании терапевтических доз либо полностью отсутствуют, либо выражены слабо. Например, 10-20 мг препарата, принятого 5-10 часов назад, не влияют на реакцию человека при вождении автомобиля. Золпидем и залеплон значительно безопаснее бензодиазепинов с точки зрения риска развития зависимости и симптомов отмены. Тем не менее их применение может снижать уровень бодрствования, особенно при использовании высоких доз. Эти препараты безопасно назначать в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или с другими неседативными антидепрессантами для быстрого купирования бессонницы. Среди побочных эффектов этих препаратов, помимо сонливости, следует отметить: тошноту, рвоту, диарею, головные боли и головокружение. Так же как и бензодиазепины, золпидем в высоких дозах может вызывать антероградную амнезию. Передозировка этих препаратов менее опасна. Кроме того, они реже вызывают зависимость.

Буспирон.⁶³

Буспирон — небензодиазепиновый анксиолитик, применяемый для лечения генерализованного тревожного расстройства. Он относится к группе химических соединений, называемых азаспиродекандионами. Буспирон напрямую не взаимодействует с рецепторами ГАМК-А; он не конкурирует с бензодиазепинами или барбитуратами за связывание с рецептором и не обладает седативным, противосудорожным и миорелаксирующим эффектами бензодиазепинов. Главное преимущество буспирона заключается в том, что он не вызывает зависимость.

Предполагается, что буспирон проявляет анксиолитический эффект, действуя как частичный агонист 5-HT_{1A} рецепторов. Считается, что серотонин действует в лимбической системе как анксиогенный нейромедиатор. Поскольку 5-HT_{1A} рецепторы являются ауторецепторами, их активация буспионом снижает круговорот серотонина. В соответствии с этой теорией, буспирон рассматривается как анксиолитик. Однако исследование роли серотонина в развитии тревоги допускает существование сложных взаимосвязей между этим нейромедиатором и симптомами тревоги. Интересно, что у буспирона имеется активный метаболит 1-фенилпиперазин (1-ФП), который связывается с α_2 -адренорецепторами и ускоряет передачу импульса в нейронах голубого пятна. При длительном лечении доля этого метаболита в плазме крови возрастает (по сравнению с долей исходного соединения). Поэтому активация адренергической системы может играть ключевую роль как в терапевтических, так и в токсических эффектах буспирона. Действительно, норадренергические свойства 1-ФП могут объяснить способность препарата усиливать действие СИОЗС и его предполагаемую роль при лечении половой дисфункции, вызванной СИОЗС. Эти же механизмы позволяют применять буспирон в качестве препарата второй линии в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков.

Буспирон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, но сразу метаболизируется в печени, так что биодоступность препарата составляет всего 4%. Период полувыведения — от 2 до 11 часов.

По некоторым данным, при лечении генерализованного тревожного расстройства (ГТР) буспирон обладает такой же эффективностью, как и стандартные бензодиазепины. Чаще всего буспирон оказывается неэффективным, когда используется в качестве монотерапии для лечения панического расстройства. Оказалось, что у больных с ГТР, принимавших бензодиазепины в течение 4 недель до начала приема буспирона, реже отмечалось улучшение. В отличие от бензодиазепинов, буспирон эффективен только при регулярном использовании.

⁶³ Препарат не зарегистрирован в России. — *Прим. ред.*

Начальный эффект проявляется через 1-2 недели применения. Максимальная эффективность достигается только после 4-6 недель лечения. Об этом обязательно необходимо сообщать больным, привыкшим к использованию бензодиазепинов. Поскольку эффект развивается не сразу, буспирон не применяется для лечения острых состояний или при необходимости быстрого достижения анксиолитического эффекта. Начальная доза буспирона составляет 5 мг три раза в сутки. В большинстве исследований эффективная доза была 20-30 мг в сутки, разделенная на три приема, но для достижения максимального эффекта суточная доза может быть увеличена до 60 мг.

Поскольку буспирон не обладает перекрестной активностью с бензодиазепинами, его прием не предотвращает симптомы отмены бензодиазепинов. Следовательно, при переходе с бензодиазепинов на буспирон дозировку бензодиазепинов следует сокращать постепенно, как и в случае стандартной отмены бензодиазепинов. Если терапия буспироном начинается до завершения приема бензодиазепинов (что в принципе безопасно), важно не перепутать симптомы отмены бензодиазепинов с побочными эффектами буспирона.

Буспирон не вызывает седативного эффекта. Иногда при его приеме отмечается беспокойство. Прием буспирона не связан с нарушением выполнения психомоторных тестов. По сообщениям пациентов, головные боли, нарушения пищеварения, головокружения и парестезии возникают редко. Случаев сильной интоксикации при передозировке буспирона не отмечалось.

Результаты применения буспирона в общей медицинской практике довольно неутешительны. При лечении буспироном улучшение достигалось у меньшего числа больных, чем при лечении бензодиазепинами. Возможно, это связано с недостаточной продолжительностью применения и с неадекватной дозировкой как по вине врачей, так и по вине больных, привыкших к быстрому эффекту бензодиазепинов. Значительным преимуществом буспирона являлось отсутствие седативного эффекта и симптомов отмены, а также наличие антидепрессивного эффекта, проявляющегося при приеме больших доз препарата. Недавно буспирон стал применяться для усиления антидепрессивного действия СИОЗС (обычно в дозе по 30-45 мг/сутки). Есть также положительные примеры применения буспирона в качестве средства лечения половой дисфункции, вызванной применением СИОЗС.

Показания к применению бензодиазепинов, золпидема, залеплона и буспирона.

Клинические показания для назначения бензодиазепинов разнообразны. Например, флуразепам, темазепам и триазолам используют для лечения бессонницы, диазепам — для лечения тревожных состояний, миорелаксации и в качестве премедикации перед хирургическими вмешательствами. Однако у всех препаратов данной группы имеются общие фармакологические свойства. Различия показаний отражают в основном разную степень доказательности проведенных исследований и маркетинговые соображения, а не терапевтическую целесообразность. Другими словами, диазепам эффективен при бессоннице, а флуразепам может быть рекомендован как анксиолитик. В большинстве случаев выбор препарата делается на основе различий в фармакокинетических параметрах и эффективности (как указывалось ранее). Особенно важно учитывать эффективность при лечении панических атак, при которых мощные бензодиазепины (например, алпразолам и клоназепам) имеют очевидное преимущество. Высокая эффективность и длительный период полувыведения клоназепама объясняют эффективность этого препарата при лечении некоторых видов эпилепсии. Небензодиазепиновый препарат буспирон может применяться для лечения ГТР, но непригоден для лечения панического расстройства. Его главные недостатки — медленное развитие эффекта и недостаточная эффективность.

Тревога.

Тревога — это широко распространенное эмоциональное состояние человека. В большинстве случаев тревога не требует медицинского вмешательства. Однако

лечение необходимо, когда сильная тревога приводит к нарушению адаптационных возможностей человека. Тревога может представлять собой: а) нормальный ответ на стрессовую ситуацию; б) симптом тревожного расстройства; в) симптом другого психического заболевания, например депрессии; г) симптом соматического заболевания, например тиреотоксикоза.

Ситуационная или связанная со стрессом тревога

Данный тип тревоги обычно проходит самостоятельно и не требует лечения. Если больной жалуется на тревогу, связанную со стрессовой ситуацией, необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Мешает ли тревога больному? Во многих ситуациях тревога может быть полезной, поскольку является адаптационной реакцией организма и помогает справиться с ситуацией. Однако в других случаях тревога может стать причиной неадекватного поведения или выраженной дисфории. В таких ситуациях показано медикаментозное лечение.

2. Может ли помочь социально-психологическая помощь и будет ли она приемлема для больного?

3. Насколько высок риск кратковременной терапии бензодиазепинами? Необходимо, например, учитывать побочные эффекты, переносимость препарата, вероятность развития зависимости, возможные взаимодействия с другими лекарственными соединениями и сопутствующие соматические заболевания.

Если показано медикаментозное лечение, можно назначить низкопотентные препараты с длительным периодом полувыведения. Такие препараты реже вызывают зависимость и симптомы отмены. Обычно назначают диазепам по 5 мг три раза в сутки или другой препарат в эквивалентных дозах. При необходимости дозу можно увеличить, но практически во всех случаях ситуационной тревоги достаточно 30 и менее мг диазепама или эквивалентной дозы другого препарата. Продолжительность лечения ограничивается с учетом времени воздействия стрессового фактора, который способствовал развитию тревоги.

Бензодиазепины могут также использоваться для симптоматического лечения кратковременной тревоги, страха и эмоционального напряжения, связанного с соматическими заболеваниями (например, после инфаркта миокарда) и хирургическим вмешательством (например, до и после операции). При этом используется та же дозировка, что и при других видах ситуационной тревоги, а именно: менее 30 мг диазепама в сутки (или эквивалентная доза другого препарата). Пожилым больным или больным с нарушениями функции печени лучше принимать лоразепам или оксазепам, поскольку эти препараты не накапливаются в организме. Таким больным следует назначить более низкие дозы.

Социофобия и страх публичных выступлений

Согласно DSM-IV социальная фобия или социальное тревожное расстройство представляет собой устойчивый страх перед той или иной социальной ситуацией, в которой человек ощущает пристальное внимание со стороны других людей и боится испытать унижение. Типичным примером является страх публичных выступлений, когда человек боится выступать перед аудиторией. К другим специфическим социальным фобиям относится неспособность приступить к приему пищи раньше других, писать или ставить подпись под наблюдением другого человека, пользоваться общественным туалетом, говорить по общественному телефону. В случае генерализованной формы такие пациенты, как правило, избегают общения или испытывают значительный дискомфорт в любой ситуации, подразумевающей возможность наблюдения со стороны других людей. Социальная фобия, так же как и паническое расстройство, связано со значительным нарушением общественной и трудовой деятельности и часто сочетается с другими тревожными расстройствами.

В **стадии испуга** основную роль играют вегетативные симптомы, такие как сердцебиение, сухость во рту и тремор. Поскольку бензодиазепины могут нарушать психическую активность, препаратами выбора обычно являются β -блокаторы, например пропранолол, который практически не нарушает когнитивные функции (см. главу 6). Атенолол — β -блокатор пролонгированного действия — эффективен при лечении отдельных видов социофобии, но не генерализованной формы. Когнитивная и поведенческая терапия, проводимая либо индивидуально, либо в группах, является

терапией выбора для уменьшения симптомов стресса и поведения избегания и может сочетаться с фармакотерапией.

Имеются данные об эффективности бензодиазепинов при лечении других видов социофобии. Если ситуации, вызывающие фобию, возникают редко, можно применять бензодиазепины по необходимости (например, 5 мг диазепама). Если в результате социофобии больной избегает общения с людьми, бензодиазепины должны приниматься регулярно, особенно в комбинации с когнитивной или поведенческой терапией. Существуют отдельные сообщения об эффективности алпразолама и рандомизированные клинические исследования клоназепама при лечении социофобии. Данные контролируемых исследований подтверждают также эффективность ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) фенелзина и транилципромина (см. главу 3). Однако после оценки безопасности, эффективности и переносимости различных препаратов, препаратами первого выбора при лечении социофобии были признаны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Генерализованное тревожное расстройство

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) характеризуется чрезмерным длительным беспокойством (6 месяцев и более), которое сопровождается специфическими симптомами тревоги, такими как мышечное напряжение, гиперактивность вегетативной нервной системы или повышенный уровень бодрствования. Пока неясно, является ли ГТР самостоятельной нозологической единицей или характеризует состояние разнородной группы пациентов. Однако этот диагноз позволяет выделить группу больных, которые нуждаются в одинаковом лечении. Данные семейного анамнеза, течение заболевания и даже реакция на лечение свидетельствуют о том, что ГТР скорее связано с большим депрессивным расстройством⁶⁴, чем с другими тревожными расстройствами.

При диагностике ГТР необходимо учитывать, что симптомы тревоги нередко могут быть вызваны другими психическими и соматическими заболеваниями или лекарственными препаратами (вторичная тревога). Симптомы тревоги часто сопровождают депрессию, психозы, обсессивно-компульсивное расстройство и другие психические заболевания. Тревога также может быть проявлением соматических заболеваний, таких как астма, обструктивные заболевания легких и гипертиреоз, или возникать при передозировке лекарственных препаратов (аминофиллина, тиреоидных гормонов, кофеина, диуретиков и препаратов, подавляющих аппетит). Вторичная тревога также может быть симптомом отмены алкоголя или других средств, угнетающих ЦНС. При вторичной тревоге необходимо начинать лечение основного заболевания, хотя во многих случаях краткосрочная или курсовая терапия бензодиазепинами также может быть полезна. Однако в ряде клинических ситуаций (например, при определенных респираторных заболеваниях) бензодиазепины могут причинить вред.

При изучении ГТР было показано, что в острой стадии заболевания отмечается значительный плацебо-эффект, что затрудняет разработку новых препаратов. Антидепрессанты, применяемые достаточно долго и в адекватных дозах, по крайней мере, так же эффективны, как и бензодиазепины. Например, при исследовании венлафаксина в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях была доказана его эффективность при лечении ГТР. Бензодиазепины достоверно улучшают симптомы тревоги, но для достижения длительного стабильного результата их следует сочетать с психотерапией (например, когнитивной или поведенческой). Низкопотентные бензодиазепины пролонгированного действия, как правило, более эффективны и безопасны. Мощные коротко действующие препараты, такие как алпразолам, характеризуются высоким риском развития зависимости и появления рецидивов тревоги в промежутках между приемами. В большинстве случаев для достижения терапевтического эффекта достаточно принимать 15-30 мг диазепама в сутки или эквивалентную дозу другого препарата, хотя иногда требуются дозы, эквивалентные 40-50 мг диазепама. У некоторых больных стабильное улучшение наступает после 2-6 недель терапии, однако в большинстве случаев прекращение терапии приводит к появлению рецидивов тревоги. Как правило, длительная терапия (6 месяцев и более) эффективна и безопасна у большинства больных, хотя следует постепенно снижать дозу препарата, контролируя развитие возможных рецидивов.

⁶⁴ Имеется в виду рекуррентная депрессия. — Прим. ред.

При прекращении терапии важно отличать рецидив основного заболевания от симптомов отмены.

Альтернативой бензодиазепинам при лечении ГТР является буспирон. Буспирон назначают по 5 мг три раза в сутки. Эффективная доза в среднем составляет 30 мг/сутки и делится на три приема. Максимальная суточная доза составляет 60 мг. Буспирон является препаратом первого выбора в случае алкогольной интоксикации, когда имеется повышенный риск злоупотребления бензодиазепинами.

Использование венлафаксина подчеркивает важность применения антидепрессантов при лечении ГТР. По данным ряда исследований, даже трициклические антидепрессанты сравнимы по эффективности с бензодиазепинами. Венлафаксин превосходит плацебо в дозах, превышающих 75 мг, хотя некоторым больным требуется принимать 150 мг и больше. Применение антидепрессантов рекомендуется также вследствие того, что ГТР часто сочетается с депрессией и другими тревожными состояниями, например с паническим расстройством или социофобией.

Панические атаки и паническое расстройство

Основным проявлением панического расстройства являются периодически повторяющиеся спонтанные панические атаки. Кроме того, у многих больных с паническим расстройством развиваются тревога ожидания и поведение избегания, которые дезадаптируют больного больше, чем сами панические атаки. Тяжелая степень поведения избегания в виде агорафобии (страх ситуаций, в которых трудно получить помощь) может привести к тому, что больные практически не покидают дома.

Лечение включает в себя предотвращение панических приступов в комбинации с терапией тревоги ожидания, поведения избегания и депрессии, если депрессивные симптомы присутствуют в клинической картине. Препаратами первого выбора считаются антидепрессанты, особенно СИОЗС, которые эффективно воздействуют на все симптомы панического расстройства. Кроме СИОЗС, можно использовать трициклические антидепрессанты, включая кломипрамин, ингибиторы MAO (см. главу 3), а также, вероятно, венлафаксин, ребоксетин и нефазодон. В США первыми антидепрессантами, одобренными FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) для лечения панического расстройства, были пароксетин и сертралин. Среди медикаментов других групп при лечении панического расстройства применяются бензодиазепиновые препараты алпразолам и клоназепам. Эти препараты сравнимы по эффективности с антидепрессантами при лечении панических атак, тревоги ожидания и поведения избегания. Психотерапия, особенно совместное использование когнитивной и поведенческой терапии (например, контроль паники), также является средством первой линии лечения. Она сопоставима по эффективности с лекарственной терапией и обладает более продолжительным эффектом после окончания лечения. Учитывая высокую частоту рецидивов заболевания, многим больным требуется комбинированное лечение или применение нескольких препаратов. Некоторые больные с тяжелой формой агорафобии не могут покинуть свой дом для проведения соответствующей терапии, не приняв коротко действующих бензодиазепинов. Временное применение бензодиазепинов также может быть полезным для уменьшения выраженности некоторого обострения симптомов тревоги на ранних стадиях применения антидепрессантов.

Вполне возможно, что все бензодиазепины, принимаемые в адекватных дозах, способны предотвращать развитие панических атак. Однако для низкопотентных препаратов, таких как диазепам, терапевтическая доза может быть настолько высока, что будет вызывать чрезмерный седативный эффект. Поэтому для лечения панического расстройства лучше использовать высокопотентные препараты. В частности, существуют данные об эффективности лоразепама.

Алпразолам назначают обычно по 2-6 мг/сутки, хотя исследовались и более высокие дозы (до 10 мг/сутки). Вследствие короткой продолжительности действия алпразолама суточную дозу обычно разделяют на три-четыре приема. Суточная доза клоназепама составляет 1-4 мг и делится на два приема, хотя терапевтический диапазон варьируется от 0,5 до 6,0 мг/сут. Клоназепам имеет ряд преимуществ и недостатков по сравнению с алпразоламом. Существуют две основные проблемы, связанные с использованием алпразолама:

1. Алпразолам обладает более высоким риском развития зависимости, что приводит к более тяжелым рецидивам и выраженным симптомам отмены. Таким образом, трудности возникают при отмене терапии.

2. Вследствие короткого периода полувыведения у некоторых больных в промежутках между приемами развиваются рецидивы тревоги. Несмотря на частый прием алпразолама, больные могут испытывать значительный дискомфорт, когда эффект последней дозы проходит. Они постоянно следят за временем приема препарата и могут увеличивать дозировку.

В целом, благодаря более длительному периоду полувыведения, у клоназепама легче, чем у алпразолама, провести отмену путем постепенного сокращения дозировки. В связи с длинным периодом полувыведения клоназепама рецидивы тревоги в промежутках между приемами возникают редко. Если больные не могут самостоятельно прекратить прием алпразолама или подвержены рецидивам тревоги в промежутках между приемами препарата, им лучше перейти на прием клоназепама. Недостатком терапии клоназепамом по сравнению с алпразоламом считается более высокий риск развития депрессии. Однако данных, подтверждающих это утверждение, недостаточно. Кроме того, при лечении алпразоламом также зарегистрированы случаи развития депрессии. Существуют данные об эффективности при паническом расстройстве приема противосудорожных препаратов — вальпроевой кислоты и габапентина.

Возможность одновременного использования нескольких препаратов позволяет врачу подбирать терапию более дифференцированно. Больным, у которых в анамнезе имеется лекарственная или алкогольная зависимость или рекуррентная депрессия, рекомендуется принимать антидепрессанты. Бензодиазепины являются препаратами выбора в случае плохой переносимости побочных эффектов антидепрессантов или при необходимости достижения быстрого терапевтического эффекта. Однако во многих случаях существуют различные варианты лечения. Преимуществом бензодиазепинов является простота начала лечения (т. е. быстрый эффект и отсутствие побочных явлений, за исключением временного седативного эффекта). Недостатки бензодиазепинов проявляются позже, когда многие больные не могут прекратить прием препаратов. Оптимальная продолжительность терапии бензодиазепинами или антидепрессантами неизвестна, однако отмену психофармакотерапии следует проводить не ранее чем через 6 месяцев после исчезновения симптоматики. Многие больные с паническим расстройством испытывают тревогу на протяжении всей своей жизни. В раннем детстве они боятся разлуки с родителями и избегают школьных занятий; в юности у них появляется социальная фобия, а в молодости — приступы паники. В семейном анамнезе у таких больных также отмечается тревожное расстройство. Не следует ожидать, что со временем они будут чувствовать себя лучше без лечения. И наоборот, если симптомы возникают внезапно и выражены более четко, то чаще исчезают после лечения.

Простые фобии.

Бензодиазепины обычно не являются препаратами выбора для лечения простых фобий, таких как боязнь пчел, собак, змей, пауков или высоты. Поведенческая психотерапия, уделяющая особое внимание выявлению причины фобии, обычно эффективна, но имеет ряд противопоказаний. Однако, если больной боится ожидаемых ситуаций (например, шторма), то для противостояния отдельным фобическим стимулам (например, полету на самолете) при необходимости можно рекомендовать прием бензодиазепинов (1-2 мг лоразепама или 5-10 мг диазепама).

Обсессивно-компульсивное расстройство.

Бензодиазепины как правило не применяются для монотерапии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), хотя опубликовано несколько клинических случаев и одно клиническое исследование, в которых продемонстрирована большая эффективность клоназепама по сравнению с плацебо. Для лечения ОКР лучше использовать кломипрамин или препарат группы СИОЗС в комбинации с поведенческой психотерапией (см. главу 3). Если достигнуть полной ремиссии не удастся, дополнительно можно назначить клоназепам. Буспирон иногда используется в качестве дополнения к флуоксетину, однако нет достаточно веских обоснований его эффективности в этих случаях.

Депрессия.

Бензодиазепины как правило неэффективны при лечении большой депрессии, даже если тревога является основным симптомом. Когда алпразолам впервые был введен в медицинскую практику, предполагалось, что у него имеется антидепрессивная активность. Однако последующие исследования и клинический опыт не подтвердили это предположение. Тем не менее, поскольку депрессия может развиваться из симптомов тревоги в молодом возрасте или тревога может явиться причиной развития депрессивного эпизода, транквилизаторы способны играть определенную роль в предотвращении и лечении депрессии (или смягчать стресс, который может ухудшать или ускорять развитие депрессии). При депрессивном синдроме транквилизаторы можно назначать в лучшем случае в качестве дополнительной терапии. Например, было показано, что при сочетанном использовании клоназепама и флуоксетина, эффективность флуоксетина повышается.

Тревожная депрессия

Если при депрессии ярко выражены тревожные симптомы, то, пока не начали действовать антидепрессанты, можно дополнительно назначить бензодиазепины (на 1-4 недели). Необходимо подчеркнуть, что бензодиазепины не могут заменить эффективной антидепрессивной терапии и больных следует готовить к краткосрочному использованию бензодиазепинов (см. главу 3). Депрессия коморбидная с тревожным расстройством, например с паническим расстройством или социофобией хуже поддается лечению. Предпочтительнее в этом случае использовать препараты из нескольких классов.

Депрессия с бессонницей

У больных, страдающих депрессивным расстройством, часто отмечаются проблемы со сном. Однако многие антидепрессанты с наиболее благоприятным профилем побочных симптомов (например, СИОЗС, венлафаксин, дезипрамин, нортриптилин и бупропион) не обладают седативным эффектом, а иногда сами могут вызывать бессонницу (например, СИОЗС, бупропион или транилципромин). Для лечения бессонницы при депрессии врач может использовать два пути: а) антидепрессант с выраженным седативным эффектом, например нефазодон или мirtазапин (принимаемый в полной дозе на ночь) или трициклические антидепрессанты — доксепин или амитриптилин, обладающие антихолинергическими и, возможно, сердечно-сосудистыми побочными эффектами; б) в дополнение к антидепрессантам временно назначить на ночь седативно-снотворные препараты. Чаще всего в этих целях используются золпидем, залеплон, бензодиазепины и тразодон (50 мг на ночь; см главу 3). Продолжительность их использования, как правило, ограничивается временем развития терапевтического эффекта антидепрессантов (например, 1-3 недели). Более длительное применение снотворного или дополнительное назначение тразодона рекомендуется в том случае, если исходный антидепрессант (например, флуоксетин) оказывает хороший терапевтический эффект, но в качестве побочного симптома вызывает бессонницу.

Бессонница.

Бессонница является широко распространенным симптомом, причиной которого может быть целый ряд состояний. Перед назначением снотворного препарата в симптоматических целях следует тщательно исследовать характер бессонницы. Необходимо определить начало, продолжительность и природу нарушения сна, изучить соматический и психиатрический анамнез, уделяя особое внимание употреблению медикаментозных препаратов, кофеина, алкоголя и других веществ, а также провести общий осмотр и оценить психический статус больного. Хотя бессонница часто рассматривается как идиопатический процесс или как реакция на кратковременное стрессовое воздействие, проблемы со сном могут быть связаны с тяжелым соматическим или психическим заболеванием, например депрессией или алкоголизмом, или специфическим нарушением сна (табл. 5.5). Бессонница в течение нескольких дней чаще всего вызывается болями, ситуационной тревогой, стрессом или применением наркотических или лекарственных препаратов. Бессонница, длящаяся более 3 недель, скорее всего представляет собой вторичное проявление соматического или психического заболевания.

Таблица 5.5. Причины бессонницы

Соматические заболевания

Боль

Нарушения дыхания, например хронический кашель или пароксизмальная ночная одышка

Ночная стенокардия

Гипертиреоз

Эзофагальный рефлюкс, диарея и другие нарушения пищеварения

Никтурия

Бессонница, связанная с приемом лекарственных средств и алкоголя

Хронический алкоголизм

Прием алкоголя перед сном

Употребление кофеина и других психостимуляторов

Прекращение приема алкоголя, успокаивающих препаратов или наркотиков

Прекращение приема снотворных препаратов

Акатизия, вызванная нейролептиками

Прием СИОЗС, бупропиона** или транилципромина*

Психические заболевания

Депрессия

Мания

Тревожные расстройства (включая посттравматическое стрессовое расстройство)

Дементные расстройства, особенно сопровождаемые делирием

Специфические нарушения сна

Апноэ во сне (обструктивное или центральное)

Ночная миоклония

Синдром беспокойных ног

Бессонница, связанная с окружающей обстановкой

Изменение обстановки сна

Стрессовые ситуации

Беспокойство по поводу засыпания

Перелеты со сменой часовых поясов

* — Транилципромин является необратимым ингибитором МАО, не зарегистрированным в России. Все препараты этого механизма действия способны вызывать бессонницу. — *Прим. ред.*

** — Бупропион — антидепрессант с преимущественно дофаминергическим влиянием, в силу этого обладающий выраженным психостимулирующим компонентом действия, в России не зарегистрирован. — *Прим. ред.*

Идиопатическая бессонница.

Для эффективного симптоматического лечения кратковременной бессонницы применяют золпидем, залеплон⁶⁵, бензодиазепины и тразодон. Однако данные препараты следует назначать только после следующих мероприятий общего характера:

1. Больному рекомендуется прекратить принимать на ночь алкоголь или психостимуляторы, например кофеин.
2. Следует отменить препараты, принимаемые не по назначению врача или в завышенных дозах.
3. Больной не должен спать днем.
4. В спальне должно быть достаточно темно и тихо.

⁶⁵ Залеплон не зарегистрирован в России. В России имеется препарат зопиклон (имован). — *Прим. ред.*

5. Важно постараться выявить и устранить возможные стрессовые факторы.

6. Не следует проявлять чрезмерную озабоченность по поводу сна, поскольку это может усиливать бессонницу.

Бензодиазепины следует назначать в малых дозах и принимать не более 2 недель. При продолжительной бессоннице, для которой не выявлено первичных соматических или психических причин, бензодиазепины можно принимать более длительно, но при этом необходимо сопоставить преимущества (эффективность) и недостатки (риск развития зависимости, психомоторных нарушений и эмоциональной нестабильности) терапии.

Основное преимущество снотворных препаратов — уменьшение фрагментации ночного сна. Бензодиазепины обладают целым рядом эффектов, которые сложно интерпретировать: они подавляют парадоксальную (REM) фазу сна, удлиняют интервалы между парадоксальными фазами, удлиняют 2 фазу сна и укорачивают 1, 3 и 4 фазы. Флуразепам, темазепам, триазолам, квазепам, эстазолам⁶⁶ и небензодиазепиновый препарат золпидем предназначены специально для лечения бессонницы, хотя, как уже говорилось, у бензодиазепиновых снотворных нет особенностей, принципиально отличающих их от других бензодиазепиновых препаратов, например от диазепама. За пределами Соединенных Штатов в качестве снотворных используются и другие бензодиазепиновые препараты, например бротизолам, лопразолам, лорметазепам⁶⁷ и нитразепам. Небензодиазепиновый препарат золпидем практически не меняет нейрофизиологическую структуру сна. Возможно, это связано с профилем его взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами.⁶⁸

Стандартная доза флуразепама, вызывающая снотворный эффект у здоровых взрослых, составляет 30 мг, хотя в некоторых случаях достаточно 15 мг. Учитывая риск кумуляции, пожилым больным не следует принимать флуразепам и квазепам дольше нескольких дней. В этом случае предпочтительнее прием темазепама по 15 мг. Триазолам принимается на ночь по 0,125-0,25 мг (у пожилых — по 0,125 мг). Золпидем выпускается в таблетках по 10 мг, но пожилым и некоторым взрослым достаточно принимать половинную дозу.

При выборе бензодиазепинового препарата важную роль играют два фактора — быстрота действия и период полувыведения. Для больных, жалующихся на плохое засыпание, особенно важным является фактор скорости действия препарата. Быстродействующие препараты диазепам и флуразепам достигают максимальной концентрации в плазме крови через 0,5-1,0 час после приема. Триазолам (максимальный уровень — через 1,3 часа) и квазепам (через 1,5 часа) всасываются со средней скоростью. Темазепам действует медленно, достигая максимальной концентрации только через 3 часа после приема, поэтому он менее пригоден для бессонницы с затрудненным засыпанием и его следует принимать за час до отхода ко сну. Для лучшего всасывания все бензодиазепиновые препараты следует принимать на пустой желудок.

Другой важный фактор при выборе бензодиазепинов — период полувыведения. При метаболизме флуразепама образуется долгоживущий метаболит N-дезалкилфлуразепам (рис. 5.2), который достигает максимальной концентрации примерно через 10 часов после приема препарата. Если флуразепам принимается на ночь в течение двух недель, этот метаболит, период полувыведения которого составляет 50-160 часов (у пожилых более 200 часов), накапливается в концентрациях, в 7-8 раз превосходящих его максимальную концентрацию при однократном приеме. Несмотря на то, что лишь 3,5% N-дезалкилфлуразепама находится в свободном состоянии (не связан с белком), через 2 недели он вносит значительный вклад в фармакодинамическую активность. При частом приеме этот метаболит может составлять большую часть от общей концентрации препарата в плазме крови.

У препаратов с длительным периодом полувыведения есть два преимущества: они могут предотвращать раннее пробуждение и уменьшать дневную тревогу. Однако

⁶⁶ Квазепам, эстазолам не зарегистрированы в России. — *Прим. ред.*

⁶⁷ Бротизолам, лопразолам, лорметазепам не зарегистрированы в России. — *Прим. ред.*

⁶⁸ Это же касается препарата зопиклон (имован), разрешенного к применению в России. — *Прим. ред.*

возможны такие побочные явления, как остаточная дневная сонливость, когнитивные нарушения и взаимодействия с другими средствами, угнетающими ЦНС, например с этиловым спиртом. С возрастом накопление препарата в организме усиливается, и может развиваться интоксикация или делирий. Поэтому пожилым не рекомендуется многократно принимать препараты с длительным периодом полувыведения, такие как флуразепам, квазепам или диазепам.

Бензодиазепины кратковременного действия не кумулируют в организме, но после их отмены бессонница может возобновляться, особенно если данные препараты (например, триазолам, алпразолам или лоразепам) принимались несколько ночей подряд. При этом минимальный период, необходимый для появления симптомов отмены, может составлять всего несколько дней. Симптомы отмены могут возникать при приеме на ночь 0,5 мг триазолама и реже при приеме 0,25 мг. В первую или вторую ночь после отмены бензодиазепинов кратковременного действия больные отмечают трудности с засыпанием, а общее время бодрствования может увеличиваться. В первую ночь после отмены триазолама, принимаемого по 0,5 мг, общая продолжительность сна может сократиться на 25%. Такой рецидив, ошибочно принятый за возобновление хронической бессонницы, может стимулировать длительное применение бензодиазепинов и усиливать риск развития зависимости. Кроме рецидивов, возникающих после отмены препарата, триазолам вследствие очень короткого периода полувыведения может вызвать нарушение сна в течение ночи, например раннее пробуждение и симптомы тревоги по утрам. Побочные эффекты могут возобновляться, даже если триазолам был изначально неэффективен для лечения бессонницы. При приеме темазепама и препаратов с длительным периодом полувыведения, например флуразепама, рецидивы бессонницы встречаются реже: не раньше чем на 4-10 ночь после отмены препарата. Предполагалось, что бессонница будет возобновляться при приеме золпидема и залеплона, препаратов с коротким периодом полувыведения. Однако, благодаря большей селективности этих препаратов, рецидивы бессонницы возникают реже, чем ожидалось.

Барбитураты, такие как секобарбитал, фенобарбитал и амобарбитал, а также родственные им соединения глутетимид и этхлорвинол не применяются для лечения бессонницы, поскольку они могут вызывать зависимость и опасны при передозировке.⁶⁹ Среди барбитуратоподобных препаратов наиболее безопасным считается хлоралгидрат. Случаи злоупотребления им относительно редки. Этот препарат до сих пор используется некоторыми врачами как альтернатива бензодиазепинам. У больных с резистентностью к бензодиазепинам, злоупотреблением алкоголем или седативно-снотворными препаратами в анамнезе иногда используются седативные антигистаминные препараты. Однако по сравнению с бензодиазепинами они менее эффективны для улучшения засыпания, вызывают заторможенность и антихолинергические побочные эффекты в течение дня. Чаще всего используется дифенилгидрамин (димедрол) по 50 мг (от 25 до 100 мг). Период полувыведения этого препарата находится в диапазоне 3,4-9,3 часа. Гидроксизин (атаракс) с периодом полувыведения 7-20 часов и доксиламин (донормил) с периодом полувыведения 4-12 часов также иногда используются в качестве снотворных. Все седативные антигистаминные препараты обладают сильным холинолитическим действием. Следует соблюдать осторожность при их сочетании с другими антихолинергическими соединениями, а также при применении у пожилых больных. Седативные трициклические антидепрессанты amitriptилин и доксепин, а также нетрициклический препарат тразодон также могут применяться при лечении первичной бессонницы, но в меньших дозах, чем при лечении депрессии. По сравнению с бензодиазепинами, их эффективность и развитие тахифилаксии⁷⁰ изучены плохо, однако обнаружено, что их применение безопасно при бессоннице с апноэ. Недостатками трициклических антидепрессантов являются сильная антихолинергическая активность, опасность передозировки и кардиотоксические явления (см. главу 3). В некоторых исследованиях было показано, что тразодон

⁶⁹ В России зарегистрирован и довольно широко используется в общей практике препарат Реладорм, представляющий собой комбинацию циклобарбитала (100 мг) и диазепама (10 мг). — *Прим. ред.*

⁷⁰ Тахифилаксия — снижение терапевтического эффекта при повторном приеме препарата (близко к понятию феномена адаптации). — *Прим. ред.*

эффективнее плацебо при лечении бессонницы, вызванной СИОЗС или бупропионом. Седативные антидепрессанты миртазапин и нефазадон эффективны при бессоннице, сопровождающей депрессию.

Алкогольная абстиненция.

Благодаря своей эффективности и безопасности, бензодиазепины рассматриваются как препараты выбора при лечении алкогольной абстиненции. Эффект основан на конкурентном блокировании бензодиазепиновых рецепторов.

Механизм действия

Бензодиазепины и этиловый спирт усиливают активацию ГАМК-А рецепторов. При длительном употреблении больших доз этанола (или барбитуратов, или бензодиазепинов) наблюдается снижение чувствительности ГАМК-А рецепторов (механизм развития устойчивости и зависимости). При внезапном прекращении приема этанола сохраняется снижение ГАМК-ергической передачи. ГАМК — основной тормозной нейромедиатор ЦНС. Поэтому это состояние проявляется тревогой, бессонницей, ажитированным делирием и эпилептиформными припадками. Повышая чувствительность ГАМК-А рецепторов к ГАМК, бензодиазепины восстанавливают нормальные процессы торможения в ЦНС. Детоксикация бензодиазепиновыми препаратами, по-видимому, основана на этом механизме и позволяет восстановить нормальную активность ГАМК-ергической системы.

Клинические показания

При лечении алкогольной абстиненции бензодиазепины помогают устранить тревогу, возбуждение, бессонницу, вегетативные симптомы и предотвратить развитие судорожных припадков. Кроме того, больные, принимающие бензодиазепины, становятся более спокойными и, следовательно, более вероятно, что они закончат детоксикацию. Адекватная бензодиазепиновая терапия может также предотвратить развитие такого потенциально опасного для жизни состояния, как алкогольный делирий. Поэтому применение бензодиазепинов особенно важно у больных с высоким риском развития алкогольного делирия, включая больных с соматическими осложнениями, нарушением питания, дегидратацией или алкогольным делирием в анамнезе. При развитии делирия бензодиазепины действуют как седативные препараты.

Как только поставлен диагноз алкогольной абстиненции, необходима активная терапия гипертензии, тахикардии, тремора, возбуждения и других объективных признаков абстиненции. Желательно как можно скорее достигнуть седации, не вызывая при этом чрезмерной сонливости у больного. При адекватной дозировке все бензодиазепины могут применяться для лечения алкогольной абстиненции. Больных с дисфункцией печени следует лечить либо оксазепамом, либо лоразепамом. Эти коротко действующие бензодиазепины метаболизируются в процессе глюкуронизации (метаболический путь, который сохраняется при заболеваниях печени) и не образуют активных метаболитов. Другим больным, вероятно, лучше назначать бензодиазепины с длительным периодом полувыведения, например хлордiazепоксид или diaзепам, поскольку при приеме этих препаратов возможность возобновления симптомов в промежутках между приемами минимальна. Кроме того, препараты пролонгированного действия обычно легче отменить, чем препараты кратковременного действия.

Дозировка

Дозировку бензодиазепинов следует по возможности регулировать в соответствии с динамикой клинического состояния, поскольку дозы, вызывающие седативный эффект, индивидуально сильно различаются. Например, некоторым больным в первые сутки требуется 2000 мг хлордiazепоксида, а у других больных при приеме 200 мг препарата может развиваться чрезмерный седативный эффект. Обычно при лечении симптомов абстиненции достаточно 25-100 мг хлордiazепоксида или 5-20 мг diaзепамa каждые 4 часа.

Другие препараты, применяемые при абстиненции

Эффективным дополнением к бензодиазепинам при лечении алкогольной абстиненции является β -адреноблокатор атенолол (см. главу 6). Доказано, что β -адреноблокаторы не могут использоваться как самостоятельные детоксицирующие агенты, из-за отсутствия влияния на бензодиазепиновые рецепторы.

По данным предварительных исследований, при лечении алкогольной абстиненции может применяться карбамазепин (см. главу 4). Нейролептики не могут заменить бензодиазепины. Высокопотентные нейролептики (например, галоперидол 5 мг) можно использовать для купирования психомоторного возбуждения и агрессии, а также при лечении слуховых, зрительных или тактильных галлюцинаций, вызванных отменой алкоголя. Однако для коррекции других симптомов алкогольной абстиненции требуются бензодиазепины. Применения низкопотентных нейролептиков, например хлорпромазина и тиоридазина, при лечении абстинентного синдрома лучше избегать, поскольку они снижают судорожный порог и могут вызывать ортостатическую гипотензию.

Алкогольный делирий

При развернутой картине алкогольного делирия с гипертензией, лихорадкой и бредом терапия может представлять определенные трудности. Алкогольный делирий является неотложным медицинским состоянием, поскольку связан с риском для жизни. Желательно поместить больного в палату интенсивной терапии. Кроме поддерживающей терапии и лечения сопутствующих заболеваний (например, пневмонии или субдуральной гематомы), необходимо активно использовать бензодиазепиновые препараты. Для обеспечения полного всасывания бензодиазепины следует вводить внутривенно. Сначала можно вводить лоразепам по 2 мг каждые 2 часа или диазепам по 5-10 мг каждые 2 часа. Окончательная дозировка должна определяться состоянием больного, а не максимально допустимыми дозами препаратов. Наибольший риск передозировки возникает, если препарат вводится повторно раньше, чем достигается максимальный эффект от предыдущей дозы.

Применение при маниях и психотических расстройствах.

Мания и другие психозы с психомоторным возбуждением

В нескольких небольших открытых исследованиях сообщается об эффективности клоназепама при лечении мании как в качестве монотерапии, так и в сочетании с литием. Вместе с тем, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что клоназепам обладает специфическим антиманиакальным действием. Клоназепам и другие бензодиазепины при лечении мании обычно используются только в качестве дополнительного седативного, симптоматического средства.

Многие больные с маниями и другими психозами нуждаются в седации, особенно на начальной стадии заболевания. Бензодиазепины являются безопасными и надежными седативными средствами и при этом относительно редко вызывают побочные эффекты. Бензодиазепины не должны мешать основной терапии, состоящей, в зависимости от диагноза, из нормотимиков или нейролептиков. Несмотря на то, что нейролептики часто используются для контроля разрушительного поведения и психомоторного возбуждения, побочные эффекты типичных нейролептиков (например, акатизия) могут усиливать агитацию. Атипичные антипсихотики, например оланзапин и рисперидон, вполне эффективны и более безопасны при лечении маниакальных состояний. При выраженных маниакальных симптомах бензодиазепины (например, клоназепам или лоразепам) рекомендуется использовать в сочетании с атипичными или типичными антипсихотиками до достижения седативного эффекта. После этого бензодиазепины постепенно, в течение 2-3 недель, отменяют, поэтому риск развития зависимости невелик.

Профилактика биполярного расстройства

Существуют различные данные о возможности использования клоназепама для профилактики рецидивов при биполярном расстройстве. В одном ретроспективном исследовании больных с биполярным расстройством, принимавших как литий, так и нейролептики, было показано, что у 6 из 17 больных клоназепам в дозах 0,5-3,0 мг/сут успешно заменял нейролептики (терапия литием оставалась без изменений). В последующем проспективном исследовании были получены менее удовлетворительные результаты (Aronson et al., 1989). В ходе исследования больные с рефрактерной формой биполярного расстройства получали вместо нейролептиков клоназепам по 2-5 мг/сут. Литиевая терапия сохранялась. Эксперимент был прекращен, поскольку у 5 больных быстро возникли рецидивы: у одного через 2 недели, у остальных в течение 10-15 недель. Стремление заменить нейролептики клоназепамом у непсихотических больных биполярным расстройством заметно поубавилось после появления атипичных антипсихотиков, которые существенно

снизили риск развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС) и поздней дискинезии. Однако по последним данным, у больных, принимающих нормотимики, вероятность развития рецидива ниже при добавлении клоназепама по сравнению с плацебо.

Эффективность применения клоназепама в качестве дополнительного средства профилактики рецидивов биполярного расстройства до конца не изучена. Однако, если у непсихотических стабильных больных начинается бессонница, которая рассматривается как потенциальный предвестник рецидива мании, клоназепам на ночь может оказать полезный эффект, поскольку препарат восстанавливает сон, уменьшает тревогу и, возможно, обладает более специфическим антиманиакальным эффектом.

Кататонические симптомы

Опубликованы данные, что при парентеральном введении лоразепам снимает как вызванную нейролептиками, так и психогенную кататонию. Быстрое и значительное улучшение состояния наступает при введении 1-2 мг препарата внутривенно или 2 мг внутримышечно. Хотя процент больных с кататонией, которые действительно реагируют на лоразепам, неизвестен, использование лоразепама при кататонии оправдано, поскольку при внутримышечном или медленном внутривенном введении он относительно безопасен (безопаснее, чем амобарбитал). Такая возможность особенно важна, если существует подозрение на связь кататонической симптоматики с приемом типичных нейролептиков и необходима отмена антипсихотической терапии.⁷¹ Поскольку лоразепам оказывает различные эффекты на нервную систему, его эффективность не является диагностическим критерием. Например, лоразепам может быть столь же эффективным, если причиной кататонии является эпилептический статус.

Длительное применение при хронических психозах

Бензодиазепины широко используются в качестве дополнения к нейролептической терапии в хронической фазе шизофрении и при других психотических расстройствах. Несмотря на недостаточное число контролируемых исследований, клинический опыт подтверждает, что разумное использование бензодиазепинов может приводить к снижению психотической тревоги и к уменьшению нейролептической акатизии. Хотя, по мнению некоторых врачей, алпразолам отчасти уменьшает негативные симптомы шизофрении, бензодиазепины с длительным периодом полувыведения, например диазепам, также могут применяться, так как имеют низкий риск развития зависимости.

Симптоматическое лечение агитированного делирия.

Основу лечения делирия составляет терапия, направленная на поддержание гомеостаза в сочетании со специфической терапией основного заболевания. Если причина делирия неясна или эффект специфической терапии еще не наступил, необходимо назначить симптоматическое лечение седативными препаратами начиная с минимальных доз. При алкогольном делирии лучше всего использовать бензодиазепины. Делирий, возникающий в результате отмены барбитуратов, лучше лечится фенобарбиталом, хотя можно также назначить бензодиазепины с длительным периодом полувыведения. При других типах делирия, особенно у пожилых больных, лучше отдать предпочтение высокопотентному антипсихотику галоперидолу, поскольку он реже бензодиазепинов вызывает спутанность сознания. Галоперидол также оказывает минимальное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы (см. главу 2).

При неэффективности или плохой переносимости галоперидола можно применять бензодиазепины. Показаны лоразепам или оксазепам, которые характеризуются коротким периодом полувыведения, отсутствием активных метаболитов и метаболизируются в процессе глюкуронизации, относительно сохранной в пожилом возрасте и при циррозе печени. Лоразепам может применяться парентерально и быстро всасывается при приеме внутрь. Существуют препараты для внутримышечного и внутривенного введения. Иногда для успокоения больного применяют мидазолам — бензодиазепин с очень кратковременным действием.

⁷¹ По-видимому, речь идет о начальных стадиях злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). — *Прим. ред.*

Однако, если планируется многократное введение, лучше выбрать соединение с более продолжительным действием.

Чтобы снизить риск остановки дыхания, лоразепам внутривенно необходимо вводить медленно. Доза может изменяться от 0,5 до 2,0 мг в зависимости от возраста больного и степени возбуждения. Вводить бензодиазепины внутривенно должны только медработники, имеющие опыт в кардиопульмональной реанимации. Лоразепам следует вводить через каждые 20 минут до наступления седации. Повторное введение препарата может проводиться каждые 2 часа. Комбинированное использование галоперидола и лоразепама обычно применяют в следующих случаях: 1) если у больных с выраженными галлюцинациями или манией после применения большой дозы галоперидола сохраняется психомоторное возбуждение; 2) если большие дозы галоперидола вызывают развитие ЭПС.

Нейролептическая акатизия.

Акатизия — побочный эффект действия типичных нейролептиков, который выражается в субъективном желании двигаться и внешне проявляется в виде неусидчивости. Акатизия может вызывать сильное возбуждение и приводить к отказу от лечения. Медикаментозная коррекция акатизии подробно описана в главе 2. Бензодиазепины при лечении акатизии следует назначать три раза в день: диазепам по 5 мг, а лоразепам по 1 мг. Если выбрана адекватная доза, эффект проявляется в течение 1-2 дней. Более специфическими средствами при лечении акатизии являются β -блокаторы, например пропранолол.

Применение.

Начало терапии.

Перед началом терапии следует предупредить больного о том, что бензодиазепины могут вызывать седативный эффект. До тех пор пока больной не удостоверится, что принимаемая им доза препарата безопасна, не следует заниматься вождением автомобиля и работать со сложным оборудованием. Больного следует информировать, что бензодиазепины необходимо принимать на пустой желудок и не использовать одновременно антацидные препараты, так как пища и антациды могут ухудшать всасывание. Проводить лабораторные анализы перед началом терапии не требуется. Относительным противопоказанием для приема бензодиазепинов является злоупотребление алкоголем или другими лекарственными соединениями в анамнезе. Таким больным бензодиазепины назначаются только в том случае, если имеются абсолютные медицинские показания и другие лекарственные препараты неэффективны. При назначении бензодиазепинов необходимо вести тщательное наблюдение за больными. Альтернативными препаратами при детоксикации алкоголиков с ГТР являются бупирон или антидепрессанты. Проводить терапию тревожного расстройства у активных алкоголиков не следует до проведения детоксикации.

При кратковременной терапии ситуационной тревоги обычно требуется не более 30 мг диазепама в сутки или эквивалентное количество другого препарата. Более высокие дозы иногда используются при ГТР. Здоровому человеку для достижения снотворного эффекта требуется в среднем 30 мг флуразепама или 30 мг темазепама, или 5 мг диазепама, или 15 мг квазепама, или 1 мг лоразепама, или 0,25 мг триазолама. Пожилым, как правило, назначают препараты с более коротким периодом действия и в меньших дозах.

В начале анксиолитической терапии бензодиазепины следует назначать в более низких дозах (например, диазепам по 2-5 мг три раза в день). Это позволяет оценить чувствительность больного к препарату и избежать чрезмерной седации. Затем дозы постепенно увеличивают до появления терапевтического эффекта. При использовании препаратов с длительным периодом полувыведения (например, диазепама, хлордиазепоксида или клоразепата) дозы следует увеличивать более медленно, поскольку стабильная концентрация этих препаратов в плазме крови устанавливается только через несколько дней. Дозы препаратов кратковременного

действия (например, лоразепама или оксазепама) можно увеличивать быстрее (например, через 2 дня).

В дальнейшем необходимо оценивать не только эффективность препарата, но и побочные эффекты. Больные с жалобами на чрезмерную седацию могут почувствовать улучшение после временного снижения дозировки. Со временем у большинства больных развивается адаптация к седативному эффекту. Вследствие того, что седативный эффект развивается при более высокой концентрации препарата в плазме крови, чем анксиолитический эффект, состояние больных может улучшаться, если препарат принимается более часто и в меньших дозах. Увеличение частоты приема способствует также снятию рецидивов тревоги, которые могут возникать в промежутках между приемами при использовании препаратов кратковременного действия, например алпразолама. Причиной непереносимости или потери эффективности бензодиазепиновых препаратов могут быть фармакокинетические факторы, как в случае с седативным эффектом или рецидивами между приемами. В таком случае рекомендуется перейти на препарат с другими фармакокинетическими параметрами (например, заменить алпразолам клоназепамом). Альтернативный подход — препарат другого химического класса (например, бупирон или антидепрессанты при ГТР или антидепрессанты при паническом расстройстве).

Риск развития зависимости и симптомы отмены.

Бензодиазепины могут вызывать зависимость с риском развития тяжелых клинических симптомов при внезапном прекращении приема. Эти симптомы можно условно разделить на три группы: а) рецидивы основного заболевания; б) синдром отдачи (временное возобновление исходных симптомов); в) синдром отмены (рецидивы основного заболевания плюс новые симптомы, такие как тахикардия или гипертензия). В клинической практике эти синдромы в значительной степени перекрываются и часто возникают одновременно. Чтобы различать эти синдромы, надо знать их природу и время возникновения.

Рецидивы отражают потерю терапевтического эффекта и обычно не уменьшаются со временем. Симптомы рецидива не отличаются от симптомов заболевания до начала терапии. Рецидивы часто возникают при паническом расстройстве. Обычная тактика при возникновении рецидивов — возобновление терапии.

Симптомы отдачи возникают вскоре после отмены препарата в виде первоначальных симптомов (например, тревоги или бессонницы), но в более выраженной, чем до начала терапии, форме. При появлении симптомов отдачи следует либо вести наблюдение, если симптомы исчезают быстро, либо возобновить терапию, а затем снижать дозы бензодиазепинов более медленно. При использовании некоторых высокопотентных, коротко действующих соединений, таких как алпразолам и триазолам, симптомы отдачи иногда возникают даже во время поддерживающей терапии, поскольку в промежутках между приемами уровень препарата в плазме крови достигает минимума. Если симптомы отдачи, возникающие в промежутках между приемами или при попытках снизить дозу препаратов, представляют серьезную проблему, можно перейти на препарат с более длинным периодом полувыведения.

Время появления **синдрома отмены** прямо зависит от периода полувыведения препаратов. Для препаратов кратковременного действия это время составляет 1-2 дня после приема последней дозы; для препаратов с длительным периодом полувыведения — 2-5 дней (хотя описаны случаи, когда симптомы обнаруживались позже — на 7-10-й день). Синдром отмены усиливается в течение нескольких дней после возникновения и постепенно исчезает через 1-3 недели. В отличие от рецидивов и симптомов отдачи, синдром отмены включает симптомы, которых прежде не было у больного. Симптомы отмены бензодиазепинов включают в себя тревогу, раздражительность, бессонницу, тремор, потливость, снижение аппетита, тошноту, диарею, расстройство пищеварения, сонливость, утомляемость, тахикардию, систолическую гипертензию, делирий и эпилептиформные припадки.

Риск развития зависимости и, следовательно, симптомов отдачи и отмены возрастает с увеличением продолжительности терапии, дозы и силы действия препаратов. Вероятность появления и тяжесть симптомов отдачи и отмены зависят также от периода полувыведения препарата. Эти симптомы возникают чаще и обычно

более выражены при приеме препаратов с коротким периодом полувыведения. С точки зрения риска развития зависимости и синдрома отмены бензодиаземины можно разделить на четыре группы:

1. Высокопотентные препараты с коротким периодом действия: алпразолам, мидазолам, лоразепам и триазолам.
2. Высокопотентные препараты с длительным периодом полувыведения — клоназепам.⁷²
3. Низкопотентные препараты кратковременного действия: оксазепам и темазепам.
4. Низкопотентные препараты с длительным периодом полувыведения: хлордiazепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, галазепам и квазепам.⁷³

Синдром отмены не наблюдается при использовании буспиона. Отсутствие злоупотребления, риска развития зависимости и симптомов отмены позволяют использовать буспион при длительном лечении ГТР.

Несмотря на то, что все бензодиаземины могут вызывать зависимость, в инструкциях к низкопотентным препаратам с длительным периодом полувыведения зависимость упоминается редко (хотя ее развитие возможно при использовании слишком высоких доз препаратов). Кроме того, у этих соединений симптомы отмены и отдачи обычно возникают в более мягкой форме и чаще проходят самостоятельно. Максимальная вероятность развития зависимости и наиболее выраженные симптомы отмены характерны для высокопотентных бензодиазепинов кратковременного действия, таких как алпразолам, лоразепам и триазолам. Внезапное прекращение приема этих соединений может с высокой вероятностью привести к развитию делирия и эпилептиформных припадков. Помимо этого при прекращении приема алпразолама, кроме обычных проявлений отмены, возможно развитие тяжелой дисфории и психотических симптомов. Поскольку эти симптомы нетипичны, не всегда просто выявить причинно-следственную связь их развития с отменой алпразолама.

В некоторых случаях отмена алпразолама облегчается при переходе к лечению препаратами с большей продолжительностью действия, например клоназепаму (см. следующий раздел «Переход с алпразолама на клоназепам»). При этом используются эквивалентные дозы препаратов. По некоторым данным, в качестве дополнительной терапии при отмене алпразолама может использоваться карбамазепин. Хотя в отдельных случаях этот подход может быть успешным, в большом контролируемом исследовании его эффективность не подтвердилась.

Многие седативные средства, например барбитураты, мепробамат, этанол, пропандиолы, альдегиды, глутетимид, метиприлон и метаквалон вызывают перекрестную устойчивость к бензодиазепинам. Буспион не связывается с бензодиазепиновыми рецепторами и не может использоваться для уменьшения симптомов отмены бензодиазепинов, этанола или барбитуратов.

Для снижения риска развития привыкания, симптомов отдачи и отмены бензодиазепинов по возможности необходимо использовать низкопотентные препараты с длительным периодом полувыведения (например, при лечении ГТР). Если имеются относительные противопоказания к средствам с длительным периодом полувыведения (например, пожилой возраст или чрезмерный седативный эффект), можно использовать низкопотентные препараты кратковременного действия (например, темазепам для лечения бессонницы). Однако следует помнить, что в высоких дозах даже низкопотентные препараты могут вызывать симптомы отмены. Так же как и для любого другого препарата, используемого длительное время, прекращение приема бензодиазепинов лучше проводить постепенно. Наиболее опасны последствия внезапной отмены коротко действующих бензодиазепинов, когда отмена проводится без консультации с лечащим врачом.

Переход с алпразолама на клоназепам.

Несмотря на эквивалентную эффективность алпразолама и клоназепама при лечении панического расстройства, при определенных обстоятельствах полезно перевести больного с алпразолама на клоназепам. Эти обстоятельства включают в себя выраженные рецидивы тревоги в промежутках между приемами (симптомы

⁷² К этой группе можно также отнести отечественный препарат — феназепам. — *Прим. ред.*

⁷³ Галазепам и квазепам не зарегистрированы в России. — *Прим. ред.*

возобновляются за все более короткий период времени, и ранняя утренняя тревога предшествует первому приему препарата), а также трудность сокращения дозы и отмены алпразолама. Как указывалось ранее, оба эти обстоятельства связаны с высокой силой действия и коротким периодом полувыведения алпразолама. Переход к клоназепаму помогает решить эти клинические проблемы, поскольку клоназепам достаточно эффективен, чтобы заменить алпразолам, но имеет более длинный период полувыведения (2-4 дня). Переход занимает приблизительно 1 неделю (минимальное время, необходимое для установления постоянной концентрации клоназепама в плазме крови) и сводится к следующему.

1. Клоназепам назначается в дозе, равной половине суточной дозы алпразолама, и принимается два раза в сутки: рано утром и в середине дня.

2. Регулярный прием алпразолама прекращается, но в течение 7 дней можно при необходимости продолжать прием алпразолама.

3. Через 7 дней прием алпразолама полностью прекращается.

4. Если через 7 дней требуется усилить терапию, дозы клоназепама еженедельно повышаются на 0,25-0,5 мг до восстановления эффективности.

Злоупотребление.

Вопреки общепринятому мнению, оказывается, что если бензодиазепины применяются по показаниям, случаи злоупотребления встречаются достаточно редко (т. е. больные редко повышают дозировку без разрешения врача и принимают препараты в немедицинских целях). Большинство больных, злоупотребляющих бензодиазепинами, злоупотребляют также и другими препаратами. Больные, злоупотребляющие средствами, угнетающими ЦНС, могут ежедневно принимать дозы, эквивалентные сотням миллиграмм диазепама. При передозировке необходима детоксикация в стационарных условиях. Для детоксикации используются либо фенотарбитал, либо бензодиазепины с длительным периодом полувыведения, такие как диазепам.

Применение в пожилом возрасте.

Замедленный метаболизм препаратов в печени и повышенная фармакодинамическая чувствительность обуславливают необходимость осторожного назначения бензодиазепинов пожилым больным. В целом наиболее безопасны бензодиазепины кратковременного действия, особенно те, которые метаболизируются путем глюкуронизации (лоразепам, темазепам и оксазепам). При исследовании больных старше 65 лет было выявлено, что бензодиазепины с периодом полувыведения более 24 часов (в отличие от препаратов с коротким периодом полувыведения) повышают риск переломов бедра на 70% по сравнению с больными, не получающими психотропные препараты. Возможность кумуляции бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения должна обязательно учитываться при дифференциальной диагностике делирия или быстрого нарастания мнестико-интеллектуальных расстройств в пожилом возрасте.

Применение при беременности.

Ранние сообщения, связывающие применение диазепама с развитием расщелины губы и расщелины неба у новорожденных, не подтвердились. С другой стороны, нет исследований, демонстрирующих полную безопасность применения бензодиазепинов в период беременности. Недавно были опубликованы случаи задержки роста плода при внутри- и внематочной беременности, дисморфизма и дисфункции ЦНС, но эти данные ставятся под сомнение пристрастным выбором больных и недостаточным исследованием действия других психотропных препаратов. Хотя тератогенность бензодиазепинов не доказана, разумно воздержаться от их использования, особенно на ранних сроках беременности (расщелина неба обычно зарастает к 10-й неделе). Исклучения составляют те случаи, когда имеются абсолютные показания к применению бензодиазепинов.

Побочные эффекты и токсичность.

В отличие от некоторых нейролептиков и антидепрессантов бензодиазепины оказывают слабое действие на вегетативную нервную систему и, следовательно, не влияют на артериальное давление, пульс и сердечный ритм. Бензодиазепины могут вызывать замедление и снижение амплитуды β -ритма на электроэнцефалограмме, что не имеет клинического значения.

Седация и нарушение выполнения психомоторных тестов.

Утомляемость и сонливость являются наиболее частыми побочными эффектами бензодиазепиновых препаратов. Кроме того, отмечается нарушение памяти и запоминания, моторных и других когнитивных функций. Развитие данных побочных эффектов зависит от дозировки, одновременного использования других соединений, особенно средств, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя, а также индивидуальной реактивности больного. При многократном приеме, который необходим при лечении тревожного расстройства, у большинства больных развивается адаптация к седативному эффекту. Существует предположение, что люди, принимающие бензодиазепиновые препараты, чаще попадают в автомобильные катастрофы. Однако вполне возможно, что основным фактором является как раз то состояние (например, тревога, бессонница), для лечения которого используются бензодиазепины. Интерпретация результатов лабораторных тестов, оценивающих внимание, интеллектуальные способности, когнитивные функции и способности к вождению автомобиля, представляет значительные трудности в отношении реальных жизненных ситуаций.

Влияние на память.

При однократном введении бензодиазепины могут вызывать транзиторную антероградную амнезию. Этот эффект не связан с развитием седации. Специфически нарушается запоминание новой информации. Риск развития антероградной амнезии повышается при одновременном употреблении алкоголя. Антероградная амнезия может быть полезна при предоперационном введении бензодиазепинов. Однако в большинстве случаев антероградная амнезия нежелательна. Наиболее часто нарушения памяти вызывают высокопотентные короткодействующие препараты (например, триазолам). Описаны случаи серьезной амнезии у путешественников, которые использовали триазолам в качестве снотворного при длительных перелетах. Вместе с тем, редукция тревоги (например, перед публичными выступлениями) может улучшать воспроизведение сведений, хранящихся в долговременной памяти.

Парадоксальные реакции.

Опубликованы сообщения о парадоксальных реакциях при приеме бензодиазепинов (дезингибирующий эффект), в частности о вспышках гнева или агрессии у больных, принимающих хлордiazепоксид, diaзепам, алпразолам или клоназепам. Дезингибирующее действие может обнаруживаться при приеме любого бензодиазепинового производного, однако низкопотентный, медленно всасывающийся препарат оксазепам реже вызывает этот эффект. По мнению многих врачей, парадоксальные реакции чаще всего возникают у больных с личностными расстройствами и вспышками агрессии в анамнезе. Если парадоксальное возбуждение возникает у больных, получающих бензодиазепиновую терапию в палате реанимации или в стационаре, для его купирования часто оказывается достаточным внутримышечное введение 5 мг галоперидола.

Депрессия.

Все бензодиазепины могут способствовать возникновению или усилению депрессии. Вызывают ли они депрессию или просто неспособны предотвратить ее развитие — неизвестно. При появлении депрессии имеет смысл не только снизить дозировку или прекратить прием бензодиазепинов, но и назначить антидепрессанты. Если депрессия возникает во время терапии панического расстройства, терапию бензодиазепиновыми препаратами следует дополнять, а, возможно, и заменять антидепрессантами.

Передозировка.

Передозировка бензодиазепинов достаточно безопасна и редко заканчивается летальным исходом. Однако при комбинации бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими ЦНС (например, этанолом, барбитуратами или наркотиками), передозировка может быть смертельна. Тем не менее, опубликовано несколько сообщений о смертельной передозировке мощных бензодиазепинов, например триазолама (Sunter et al., 1988). Эти наблюдения сложно интерпретировать, поскольку в ряде случаев имел место сочетанный прием алкоголя или других препаратов. Благодаря замене барбитуратов и аналогичных соединений бензодиазепинами число смертельных отравлений снотворными значительно снизилось.

Лечение передозировки бензодиазепинов включает стимуляцию рвоты, промывание желудка, а также поддержание дыхания и сердечной деятельности больных, находящихся в ступорозном или коматозном состоянии. При лечении передозировки бензодиазепинов используют их антагонист флумазенил. У больных с зависимостью этот препарат аналогично налоксону у опийных наркоманов может ускорять развитие синдрома отмены.

Взаимодействие с алкоголем и другими лекарственными препаратами.

Значимые фармакокинетические взаимодействия бензодиазепинов с другими препаратами отмечаются редко, но иногда все же могут иметь место (табл. 5.6). Прием бензодиазепинов вместе с алкоголем обычно вызывает слабое или умеренное угнетение ЦНС. Одновременная передозировка бензодиазепинов и этанола может привести к летальному исходу.

Таблица 5.6. Взаимодействие бензодиазепинов с другими препаратами

Ухудшение всасывания

Антациды

Угнетение ЦНС

Антигистаминные препараты

Барбитураты и их аналоги

Циклические антидепрессанты

Этанол

Повышение концентрации бензодиазепинов в плазме крови (конкуренция за микросомальные ферменты; отсутствие действия или слабое действие при применении лоразепама, оксазепама и темазепама)

Циметидин

Дисульфирам

Эритромицин

Эстрогены

Изониазид

СИОЗС

Снижение концентрации бензодиазепинов в плазме крови

Карбамазепин (возможно, и другие противосудорожные препараты)

Литература.

Фармакокинетика.

Greenblatt DJ, Harmatz JS, Englehardt N, et al. Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:326.

Greenblatt DJ, Shader RI, Koch-Weser J. Slow absorption of intramuscular chlordiazepoxide. *N Engl J Med* 1974; 291:1116.

Saizman C, Shader RI, Greenblatt DJ, et al. Long vs. short half-life benzodiazepines in the elderly. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:293.

Scavone JM, Greenblatt DJ, Shader RI. Alprazolam kinetics following sublingual and oral administration. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:332.

Механизм действия.

Levitan ES, Schofield PR, Burt DR, et al. Structural and functional basis for GABA_A receptor heterogeneity. *Nature* 1988; 335:76.

Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers B, et al. Importance of a novel GABA_A receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature* 1989; 338:582.

Показания.

Тревога

Davidson JRT, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:423.

Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders: II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:79.

Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, et al. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:993.

Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:390.

Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:69.

Депрессия

Lipman RS, Covi L, Rickels K, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders: I. Efficacy in depressed outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:68.

Rickels K, Chung HR, Csanalosi IB, et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:862.

Бессонница

Dement WC. The proper use of sleeping pills in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:50.

Gillin JC, Byerly WF. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 332:239.

Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9:161.

Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1172.

Nishino S, Dement WC. Neuropharmacology of sedative-hypnotics and central nervous system stimulants is sleep medicine. *Psychiatr Clin North Am Annu Drug Ther* 1998; 5:85.

Алкогольная абстиненция

Saitz R, Mayo-Smith MF, Robert MS, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal: a randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272:519.

Применение клоназепама при мании

Aronson TA, Shukia S, Hirschowitz J. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:77.

Sachs GA, Rosenbaum JF, Jones L. Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:42.

Применение бензодиазепинов при психотических расстройствах

Modell JG, Lenox RH, Weiner S. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:109.

Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:714.

Кататония

Salam SA, Pillai AK, Beresford TP. Lorazepam for psychogenic catatonia. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1082.

Применение.

Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW. The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:175.

Uhlenhuth EH, DeWit H, Baiter MB, et al. Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:161.

Токсичность.

Scharf MB, Khosla N, Brocker N, et al. Differential amnestic properties of short- and long-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:51.

Sunter JP, Bal TS, Cowan WK. Three cases of fatal triazolam poisoning. *BMJ* 1988; 297:719.

Зависимость и злоупотребление.

American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse. Washington, DC: *American Psychiatric Association*, 1990.

Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1501.

Sellers EM, Schneiderman JF, Romach MK, et al. Comparative drug effects and abuse liability of lorazepam, buspirone, and secobarbital in nondependent subjects. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:79.

Weintraub M, Singh S, Byrne L, et al. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations. *JAMA* 1991; 266:2392.

Отмена препаратов.

Fyer AJ, Liebowitz MR, German JM, et al. Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144:303.

Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry* 1991; 148:757.

Roy-Byrne PP, Dager SR, Cowley DS, et al. Relapse and rebound following discontinuation of benzodiazepine treatment of panic attacks: alprazolam versus diazepam. *Am J Psychiatry* 1989; 146:860.

Применение в пожилом возрасте.

Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 1989; 262:3303.

Применение в детском возрасте.

Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, et al. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1:108.

Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 309:1282.

Буспирон.

Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:819.

Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:720.

Глава 6. Другие лекарственные средства: психостимуляторы, β-адреноблокаторы, клонидин, дисульфирам, донепезил и такрин.

Психостимуляторы.

Большое число разнообразных соединений (например, кофеин и стрихнин) могут оказывать стимулирующее влияние на центральную нервную систему (ЦНС). Однако в психиатрии нашли применение только симпатомиметические амины, прототипом которых является амфетамин. Впервые амфетамин был использован в 30-е годы как бронходилататор и дыхательный analeptik. До 50-х годов психостимуляторы применялись для лечения депрессии; после они были вытеснены трициклическими антидепрессантами и ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО).

Возможность развития привыкания, психологической зависимости и злоупотребления ограничивает клиническое применение психостимуляторов. В 70-е годы Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) включило эти препараты в список II — препараты ограниченного использования. В настоящее время они разрешены только для лечения синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) и нарколепсии.⁷⁴ Большой опыт применения психостимуляторов у детей, подростков, а недавно и у взрослых с СНВГ убеждает в их эффективности и безопасности для больных, которые ранее не злоупотребляли лекарственными препаратами. Действительно, при сравнительном исследовании детей с СНВГ, принимающих и не принимающих психостимуляторы, показано, что прием психостимуляторов предотвращает развитие лекарственного злоупотребления в подростковом возрасте. Психостимуляторы также применяются по другим психиатрическим показаниям (табл. 6.1). Наиболее широко в клинической практике используются декстроамфетамин, метилфенидат и пемолин (табл. 6.2).

Таблица 6.1. Показания для психостимуляторов

Эффективны

Нарколепсия

Синдром нарушения внимания с гиперактивностью (у детей)

Эффективны с высокой вероятностью

Лечение апатии и отгороженности от внешнего мира (у тяжелых соматических больных и у пожилых)

Потенцирование действия наркотических анальгетиков

Могут быть эффективны

Лечение синдрома нарушения внимания у взрослых

В сочетании с антидепрессантами при резистентных депрессиях

Лечение утомления и апатии, вызванного приемом СИОЗС

Таблица 6.2. Препараты

Препарат	Торговое название	Дозировка
Аддерал (смесь солей: декстроамфетамин сахарат, декстроамфетамин сульфат, амфетамин аспартат, амфетамин сульфат)*	Аддерал	Таблетки по 5, 10, 20 мг

⁷⁴ В России применение амфетаминов по этим показаниям не разрешено. — Прим. ред.

Декстроамфетамин*	Декседрин генерики	и Таблетки по 5 мг, эликсир 5 мг/5 мл, SR-таблетки по 5, 10 и 15 мг
Метилфенидат*	Риталин непатентованные препараты	и Таблетки по 5, 10, 20 мг, SR-таблетки по 20 мг
Пемолин*	Силерт	Таблетки по 18,75; 37,5; 75 мг

SR — пролонгированная форма

* — Препарат в России не зарегистрирован. В России разрешен к применению оригинальный отечественный препарат мезокарб (сиднокарб), который стимулирует в большей степени норадренергическую систему и используется преимущественно при лечении тяжелых астенических состояний с заторможенностью и нарколепсии (10-25 мг/сут). — *Прим. ред.*

Химическая структура.

Амфетамин — это рацемическая смесь β-фенилизопропаноламина. Декстроамфетамин — D-изомер, который в три раза более активен, чем L-изомер как стимулятор ЦНС. Метилфенидат — производное пиперидина, которое обладает структурным сходством с амфетамином. Пемолин имеет отличную от других психостимуляторов химическую структуру.

Фармакология

Всасывание и метаболизм

Амфетамин хорошо всасывается после приема внутрь, характеризуется небольшим периодом полувыведения (8-12 часов) и поэтому может приниматься два-три раза в сутки. Амфетамин легко проходит через гематоэнцефалический барьер и достигает высокой концентрации в мозге. Амфетамин частично метаболизируется в печени, частично выделяется с мочой в неизмененном виде. Его экскреция ускоряется при подкислении мочи.

Метилфенидат хорошо всасывается после приема внутрь. Быстро выводится из организма. Его концентрация в плазме крови достигает пикового уровня через 1-2 часа после приема, а период полувыведения составляет 1-2 часа. Клинический эффект длится 3-4 часа, а у некоторых больных даже меньше. Таким образом, требуется принимать препарат несколько раз в сутки. Концентрация в тканях мозга превышает концентрацию в плазме крови. Метилфенидат метаболизируется микросомальными ферментами печени.

Пемолин характеризуется длительным периодом полувыведения, поэтому его можно принимать один раз в сутки. Терапевтический эффект при СНВГ обычно наступает через 3-4 недели. 60% препарата метаболизируется в печени, а 40% выводится с мочой в неизмененном виде.

Аддерал — торговое название комбинированного препарата, включающего нейтральные сульфаты декстроамфетамина и амфетамина, а также декстроизомер сахара амфетамина и аспартат d,l-амфетамина.

Все психостимуляторы могут конкурентно связываться с ферментами печени и повышать концентрацию других лекарственных средств. Вследствие симпатомиметических эффектов амфетамина и метилфенидата, а также эйфории, вызываемой приемом этих препаратов, зависимость развивается достаточно быстро. Поэтому при длительном злоупотреблении больные часто принимают очень большие дозы, которые могут быть токсичными или летальными для неподготовленных больных.

Механизм действия.

Амфетамин и метилфенидат часто называют *аминами непрямого действия*, поскольку они не являются прямыми агонистами постсинаптических рецепторов, а вызывают высвобождение норадреналина, дофамина и серотонина из пресинаптических нервных окончаний. Кроме того, амфетамин ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина и обладает мягкими эффектами ИМАО. Таким образом, амфетамин высвобождает амины из пресинаптических окончаний, пролонгируя и усиливая их эффекты.

Амфетамин и его производные, вероятно, повышают тревожность, стимулируя высвобождение моноаминов в восходящей активирующей ретикулярной формации. Гипоталамические эффекты, по-видимому, отвечают за эффект подавления аппетита. Благодаря облегчению дофаминергической нейротрансмиссии в стриатуме и лимбической системе переднего мозга амфетамин стимулирует двигательную активность и может вызывать эйфорию. В опытах на животных было показано, что препараты, уменьшающие концентрацию дофамина, или антагонисты дофаминовых рецепторов блокируют эффекты амфетамина, тогда как антагонисты α - и β -адренорецепторов — нет. Амфетамин и его производные являются сильными стимуляторами симпатической нервной системы, поскольку усиливают норадренергическую передачу. Периферическими эффектами амфетаминоподобных препаратов, принимаемых в терапевтических дозах, являются некоторое повышение систолического и диастолического артериального давления и рефлекторное замедление частоты сердечных сокращений. При увеличении дозы частота сердечных сокращений повышается, возможно появление аритмии. Пемолин отличается по структуре от амфетамина и реже вызывает периферические симпатические эффекты.

Механизм действия психостимуляторов при СНВГ неизвестен. В отличие от развития симпатомиметических эффектов и эйфории, резистентность к терапии при СНВГ возникает крайне редко. Ранее считалось, что психостимуляторы оказывают парадоксальный седативный эффект на детей с СНВГ. Однако это предположение не подтвердилось, поскольку эффекты амфетамина у детей с СНВГ и без него не имеют качественных различий.

Продолжительное использование высоких доз амфетамина и родственных соединений может вызывать развитие психоза с выраженными параноидными идеями и стереотипными движениями. Предполагается, что психозы, индуцированные амфетамином, вызываются преимущественно усилением дофаминергической передачи в переднем мозге.

Терапевтические показания.

Синдром нарушения внимания с гиперактивностью

Симптомы этого детского заболевания включают нарушение внимания, импульсивность и гиперактивность. Психостимуляторы эффективны в 70-80% случаев, но чаще всего применяются в составе комплексной терапевтической программы. Психостимуляторы улучшают внимание и снижают импульсивность и гиперактивность. Однако они не устраняют специфическую неспособность к обучению, которая часто связана с СНВГ (например, дислексию). Психостимуляторы не показаны «трудным детям», которые не соответствуют диагностическим критериям СНВГ.

Чаще всего используется метилфенидат, хотя декстроамфетамин и его аналоги столь же эффективны. Аддерал недавно был разрешен для лечения СНВГ и также показал свою эффективность. На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, посвященных сравнительному действию аддерала и метилфенидата при СНВГ. Было показано, что аддерал и метилфенидат одинаково эффективны во время школьных занятий, но действие аддерала сохраняется и после занятий, в домашней обстановке, что свидетельствует о минимальном эффекте отдачи. Обычно родители и преподаватели предпочитают метилфенидату аддерал. Период полувыведения аддерала больше (6-10 часов), чем у метилфенидата (1-2 часа), поэтому принимать его можно реже. Пемолин также эффективен при СНВГ, хотя его применение изучено хуже. Суточную дозу декстроамфетамина и метилфенидата (0,3 — 1,5 мг/кг) разделяют на несколько приемов. Пемолин принимается один раз в сутки из расчета 0,5-3,0 мг/кг. Вместо психостимуляторов у детей с СНВГ применяется также трициклический антидепрессант дезипрамин. Однако при его использовании было зарегистрировано несколько случаев внезапной детской смерти, поэтому препаратами первого выбора считаются психостимуляторы. В настоящее время проводятся исследования антидепрессанта бупропиона, обладающего свойствами психостимуляторов, и клонидина.

Резидуальный синдром нарушения внимания у взрослых

Диагностика. Резидуальный синдром нарушения внимания все чаще выявляется у взрослых. Однако диагностика и терапия этого состояния затруднительны. Для постановки диагноза необходимо выявить синдром нарушения внимания с

гиперактивностью или без нее в детстве и остаточные явления нарушения внимания и импульсивности в зрелом возрасте. Сложность постановки диагноза связана отчасти со сложностью проведения ретроспективной диагностики детской формы СНВГ на основе воспоминаний больного, его родителей и учителей. Когда дети с точно установленным диагнозом СНВГ достигают взрослого возраста, они должны быть обследованы с целью выявления взрослой формы этого заболевания. Другая сложность диагностики заключается в том, что у взрослых с резидуальным СНВГ часто имеются одно или несколько сопутствующих психических заболеваний, чаще всего расстройства настроения, злоупотребление психоактивными средствами и расстройства личности, симптомы которых могут в значительной степени перекрываться с симптомами СНВГ.

Сами по себе типичные симптомы СНВГ у взрослых неспецифичны и включают в себя беспокойство, трудности концентрации внимания, возбудимость, импульсивность и раздражительность. Данные симптомы часто приводят к снижению работоспособности и успеваемости, тревоге, вспыльчивости, необщительности и злоупотреблению психоактивными средствами.

Лечение. В одной из известных работ (Wender et al, 1985) исследовано 37 взрослых больных с резидуальным СНВГ. При приеме метилфенидата (средняя суточная доза 43,2 мг, разделенная на несколько приемов, диапазон доз от 10 до 80 мг) у 21 из 37 больных наблюдалось умеренное или выраженное улучшение. В то же время при приеме плацебо улучшение отмечалось только у 4 больных. В предшествующих исследованиях было показано, что пемолин менее эффективен. В другом исследовании (Mattes et al., 1984) сравнивались две группы взрослых больных с симптомами СНВГ — с диагнозом СНВГ в детском возрасте и без него. Было показано, что метилфенидат (средняя суточная доза 48,2 мг) помогает только небольшому числу пациентов (16 из 66), причем эффективность не зависит от наличия СНВГ в детском возрасте. По последним данным, суточные дозы менее 0,7 мг/кг эффективны в 25-50% случаев, в то время как при более высоких дозировках (до 1,0 мг/кг/сутки) эффект наблюдается чаще. Это подтверждает наличие дозозависимого эффекта и свидетельствует о необходимости постепенно повышать дозировку до 1,0 мг/кг/сутки, прежде чем предполагать отсутствие эффекта. Необходимо признать, что методы диагностики и лечения СНВГ у взрослых разработаны хуже, чем у детей и подростков. Эмпирическим путем установлено, что взрослым с симптомами СНВГ следует назначать метилфенидат. Лучший терапевтический ответ наблюдается у больных с диагнозом СНВГ в детском возрасте с симптомами нарушения концентрации внимания, раздражительности, импульсивности и нетерпеливости. Больным с большой депрессией, пограничным или антисоциальными расстройствами личности или злоупотреблением психоактивными средствами в анамнезе лучше применять психотропные препараты других групп. Терапию начинают с малых доз, которые постепенно увеличивают, если позволяют побочные эффекты, до достижения терапевтического эффекта (табл. 6.3). Имеются единичные данные о том, что при таком подходе резистентность к терапии не развивается.

Таблица 6.3. Дозировка психостимуляторов

Препарат	Терапевтическая дозировка (мг/сутки)	Диапазон допустимых доз (мг/сутки)
Аддерал	10 — 30	2,5 — 60
Декстроамфетамин	10 — 30	2,5 — 60
Метилфенидат	20 — 40	5,0 — 80
Пемолин	56,25 — 75,0	37,5 — 112,5

Нарколепсия

Нарколепсия характеризуется чрезмерной дневной сонливостью, сочетающейся с непреодолимыми, кратковременными эпизодами засыпания. Кроме того, у больных может отмечаться катаlepsия — периоды частичной или полной потери двигательного тонуса (часто провоцируемые сильным эмоциональным

возбуждением), сонный паралич и/или гипнагогические галлюцинации. Симптомы дневной сонливости и эпизоды засыпания наиболее эффективно купируются психостимуляторами. В отличие от больных с СНВГ, у некоторых больных нарколепсией, принимающих большие дозы психостимуляторов, может развиваться зависимость. Метилфенидат и декстроамфетамин назначаются по 20-200 мг/сутки в несколько приемов. Кроме психостимуляторов, эффективны ингибиторы МАО (например, фенелзин 30-75 мг/сут). При каталепсии ингибиторы МАО и психостимуляторы обычно неэффективны; в некоторых случаях эффективными оказываются трициклические антидепрессанты (например, имипрамин 75-150 мг/сут). Новейший препарат для лечения нарколепсии и чрезмерной дневной сонливости — модафинил. Механизм действия этого препарата еще недостаточно понятен, так как он не является психостимулятором и, как следует из экспериментов на животных, не затрагивает дофаминергическую систему. Предполагается, что он стимулирует пробуждение, действуя на гипоталамус и ствол мозга. Выпускается в таблетках по 100 и 200 мг. Рекомендуется принимать одну таблетку 200 мг утром. Возможные побочные эффекты — головная боль, тошнота, нервозность, тревога, потеря аппетита и бессонница. В целом препарат хорошо переносится. Возможно взаимодействие с другими средствами, которые индуцируют, ингибируют или являются субстратами цитохрома P450 3A4. Доза в 400 мг переносится довольно хорошо, но не более эффективна, чем доза в 200 мг. Прекращение приема не вызывает синдрома отмены, препарат включен в Класс Контролируемых Веществ Списка IV. Вероятность развития злоупотребления или зависимости меньше, чем у психостимуляторов.

Депрессивные и апатические состояния

Большой депрессивный эпизод. Хотя многочисленные клинические наблюдения и неконтролируемые исследования позволяют предполагать, что декстроамфетамин, метилфенидат или пемолин могут быть эффективны при лечении большого депрессивного эпизода, контролируемые испытания дают в основном отрицательные или сложные для интерпретации результаты. Более предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), циклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, венлафаксин и бупропион. Учитывая такие недостатки психостимуляторов, как развитие толерантности, возможность злоупотребления и побочные эффекты (бессонница, тревога и возбуждение), не следует назначать эти препараты в качестве основного лечения большого депрессивного эпизода. Депрессивным больным, у которых может наблюдаться улучшение от стимулирующих эффектов других препаратов или у которых отмечалось увеличение массы тела во время лечения циклическими антидепрессантами, препаратами выбора являются бупропион, ребоксетин или СИОЗС, но не психостимуляторы.

Психостимуляторы успешно применяются в качестве дополнительной терапии для лечения большого депрессивного эпизода в тех случаях, когда терапевтические дозы циклических антидепрессантов не дают полного терапевтического ответа. Например, метилфенидат можно добавлять к циклическим антидепрессантам по 10-30 мг/сутки, разделяя дозу на несколько приемов. Психостимуляторы вызывают небольшое повышение уровня циклических антидепрессантов в плазме крови, однако нет доказательств, позволяющих рассматривать этот механизм как причину улучшения состояния при добавлении психостимуляторов. Имеются данные об успешном добавлении психостимуляторов к СИОЗС и другим новым антидепрессантам. Более того, они полезны для компенсации утомляемости и апатии, возникающих при терапии СИОЗС. Назначать психостимуляторы в сочетании с ингибиторами МАО опасно, несмотря на то, что имеются единичные сообщения об успешном комбинировании этих препаратов.

Состояние апатии и социальной отгороженности у тяжелых соматических больных. У тяжелых соматических больных (особенно пожилых) может развиваться апатия, социальная отгороженность и потеря аппетита без явных проявлений большого депрессивного эпизода. Такое состояние нередко приводит к отказу от лечения, потере интереса к жизни и употреблению менее калорийного питания. Хотя состояние больных может улучшаться при приеме антидепрессантов, но поскольку необходим длительный курс терапии (несколько недель), то больные могут прекратить лечение. При рациональном использовании психостимуляторы повышают настроение, интерес к жизни, соблюдение больным режима терапии и в некоторых случаях аппетит. Эффект психостимуляторов развивается быстро. Возможно развитие

побочных эффектов, причем сердечно-сосудистые эффекты относительно безопасны, за исключением тахикардии. Основные побочные эффекты, ограничивающие применение психостимуляторов, — бессонница (обычно купируется приемом препарата один раз в первой половине дня), возбуждение (требуется уменьшение дозировки или отмена препарата) и, крайне редко, токсические психозы.

Несмотря на большое количество клинических случаев и ретроспективных сообщений, необходимы специальные исследования по применению психостимуляторов при данном показании. Следует избегать назначения психостимуляторов больным, ранее злоупотреблявшим психостимуляторами, а возможно и всем больным, склонным к злоупотреблению лекарственными средствами.

Назначать психостимуляторы тяжелым соматическим больным необходимо короткими курсами (несколько дней или недель) до устранения проблемы. Начинают прием декстроамфетамина или метилфенидата с малых доз (пожилым по 5 мг два раза в сутки; молодым пациентам по 10 мг два-три раза в сутки), постепенно повышая дозу до достижения терапевтического эффекта.

Потенцирование наркотических анальгетиков

Прием внутрь декстроамфетамина может как уменьшать потребность в приеме наркотических анальгетиков раковыми больными в терминальной стадии, так и противодействовать чрезмерному седативному эффекту, возникающему при приеме высоких доз наркотических препаратов. Это особенно необходимо раковым больным, которым требуются наркотики в больших дозах для купирования боли, но которые жалуются на избыточный седативный эффект. Декстроамфетамин в дозе 5-20 мг принимают либо однократно в первой половине дня, либо несколько раз в сутки. После добавления декстроамфетамина дозировку наркотиков следует несколько уменьшить.

Ожирение

Хотя психостимуляторы достаточно давно использовались как средство подавления аппетита при лечении ожирения, было показано, что продолжительность их эффекта слишком мала для применения в терапевтических программах снижения веса. К аноректическому эффекту психостимуляторов часто развивается привыкание, что значительно ограничивает их применение по этим показаниям.

Применение.

Начало приема психостимуляторов

Перед началом приема психостимуляторов больные должны пройти общий осмотр. Особое внимание следует обращать на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный ритм и артериальное давление. Больным с гипертензией психостимуляторы назначаются осторожно, с обязательным последующим мониторингом давления. Следует воздержаться от назначения психостимуляторов больным с тахиаритмиями. При осмотре детей надо обращать внимание на тики и нарушение координации движения (психостимуляторы могут провоцировать или ухудшать течение синдрома Жиль де ля Туретта и дискинезии). При использовании пемолина необходимо провести печеночные тесты, поскольку при его применении иногда возникают нарушения функции печени. Больным с заболеваниями печени пемоллин не рекомендуется. Амфетамин и метилфенидат могут применяться, но в дозах меньших, чем обычно. При заболеваниях почек препаратом выбора является метилфенидат, метаболизируемый в печени.

Применение психостимуляторов

В начале терапии декстроамфетамин обычно назначают взрослым по 5-10 мг два раза в сутки; детям и пожилым — по 5 мг один или два раза в сутки. Для детей младше 6 лет и ослабленных пожилых больных предпочтительно начинать принимать декстроамфетамин по 2,5 мг один или два раза в сутки. Доза повышается до достижения терапевтического эффекта. Обычная дозировка для соматически здоровых взрослых больных составляет 20-30 мг/сутки, хотя может потребоваться повышение до 60 мг/сутки. У детей доза определяется из расчета 0,3-1,5 мг/кг/сутки. Декстроамфетамин обычно принимают два-три раза в сутки, причем во избежание бессонницы последнюю дозу принимают задолго до сна (табл. 6.3).

Метилфенидат взрослым больным назначают по 10 мг два-три раза в сутки. Детям и пожилым дается сначала пробная доза 10 мг, а затем назначают по 5-10 мг два раза в сутки. Постепенно дозы повышают (на 10 мг каждые 2-4 дня) до достижения терапевтического эффекта. Средняя суточная доза для взрослых составляет 30-40 мг, максимальная — 80 мг. Суточная доза для детей составляет 0,3-1,5 мг/кг. Для поддержания эффекта и предотвращения рецидивов метилфенидат обычно принимают три-четыре раза в сутки. Препараты пролонгированного действия принимают один-два раза в сутки, хотя некоторые клиницисты считают их действие недостаточно продолжительным.

Суточная доза аддерала для детей составляет 5-20 мг/сутки, один раз — рано утром, другой — около полудня. При необходимости начальная доза 5 мг/сутки повышается в течение первой недели до 15-20 мг в зависимости от переносимости препарата. У взрослых нужно позаботиться о замене аддерала на метилфенидат. Взрослые принимают препарат первые несколько дней по 10 мг утром, затем по 10 мг утром и днем. Максимально допустимая доза в течение первых 2 недель — по 20 мг два раза в сутки.

Применение пемолина у взрослых изучено плохо. Дети с СНВГ обычно начинают принимать пемолин по 37,5 мг/сутки. Каждую неделю дозу увеличивают на 18,75 мг до достижения терапевтического эффекта. Обычно препарат принимают один раз в сутки из расчета 0,5-3,0 мг/кг/сутки. Больные должны периодически проверять функцию печени.

Применение в период беременности.

Препараты данной группы липофильны и, следовательно, проходят через плацентарный барьер. Принимать их в период беременности не следует.

Применение у пожилых.

Препараты безопасны у пожилых больных, но принимать их необходимо в меньших дозах. Как правило, назначают декстроамфетамин или метилфенидат. Применение пемолина у пожилых больных изучено недостаточно.

Побочные эффекты и токсичность.

Побочное действие на ЦНС

В структуре побочных эффектов психостимуляторов основное место занимает влияние на ЦНС. К центральным побочным эффектам относят потерю аппетита, бессонницу (уменьшается при приеме препарата в первой половине дня), нарушение уровня бодрствования (либо повышенная раздражительность и тревога, либо, наоборот, вялость и сонливость) и изменение настроения (либо эйфория, либо, реже, уныние и повышенная чувствительность к внешним раздражителям). Дисфорические реакции наиболее часто встречаются у детей. Иногда при приеме терапевтических доз развиваются токсические психозы. Большие дозы (чаще всего применяются при нарколепсии и злоупотреблении лекарственными средствами) могут вызывать психозы с выраженной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой.

Другие побочные эффекты

У больных со стабильной или нестабильной гипертензией возможно умеренное повышение артериального давления. Иногда, при сильном повышении АД, приходится прекращать прием психостимуляторов. Синусовая тахикардия и другие тахиаритмии при использовании терапевтических доз возникают редко. В целом психостимуляторы безопаснее в отношении сердечно-сосудистой системы, чем трициклические антидепрессанты. При использовании психостимуляторов также могут отмечаться головные боли и боли в животе. Внутривенное введение больших доз амфетамина вызывает некротические васкулиты с поражением мозга.

У детей необходимо обращать внимание на возможное умеренное подавление роста тела и снижение веса, хотя обычно данная проблема не слишком актуальна. После отмены препарата (например, в период летних каникул) вес быстро восстанавливается. Пемолин иногда вызывает нарушение функции печени.

Злоупотребление и отмена психостимуляторов.

Злоупотребление психостимуляторами

Основным недостатком применения психостимуляторов вследствие их способности вызывать эйфорию является возможность злоупотребления, развития зависимости и привыкания. Больные злоупотребляют амфетаминами, принимая их внутрь или вводя внутривенно. Метилфенидат принимают только внутрь. Пемолин обычно не вызывает злоупотребления. При применении больших доз появляются признаки адренергической гиперактивности (т. е. частый пульс, повышенное АД, сухость во рту и расширение зрачков⁷⁵). В больших дозах амфетамин может вызывать стереотипии, бруксизм, раздражительность, эмоциональную лабильность и бредовую симптоматику. При продолжительном злоупотреблении возможно развитие развернутого бредового психоза, характеризующегося параноидным бредом, идеями отношения, а также слуховыми, зрительными или тактильными галлюцинациями.

Отмена психостимуляторов

Несмотря на отсутствие физических симптомов отмены, после длительного приема больших доз препаратов у больных могут некоторое время наблюдаться выраженные признаки поражения ЦНС, включая утомляемость, сонливость, гиперфагию, депрессию, и длительно сохраняться ангедония, дисфория и влечение к препарату. В настоящее время не существует фармакологического лечения зависимости и синдрома отмены, вызванного психостимуляторами. Обычно проводят комплексное лечение. Для своевременного выявления депрессии с суицидальными мыслями или повторного злоупотребления необходимо наблюдение за больным.

Передозировка.

При передозировке психостимуляторов возникает синдром симпатической гиперактивности (т. е. гипертензия, тахикардия, гипертермия). Этот синдром часто сопровождается развитием токсического психоза или делирием. Характерно появление раздражительности, агрессивного поведения или параноидных идей. Возможно развитие больших эпилептических припадков. Гипертензия, гипертермия, аритмии или неконтролируемые припадки могут быть причиной смерти.

Лечение передозировки включает в себя поддерживающую терапию и адреноблокаторы. При потере сознания или эпилептических припадках необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей. При выраженной лихорадке рекомендуются охлаждающие обертывания. Для устранения припадков проводят внутривенное введение бензодиазепинов, например лоразепама (1-2 мг) или диазепама (5-10 мг); при необходимости проводят повторное введение.

При делирии или параноидном психозе обычно назначают антипсихотические препараты. Больным с гипертензией предпочтительнее назначать хлорпромазин, который блокирует как α -адренорецепторы, так и дофаминовые рецепторы. Обычная дозировка — 50 мг внутримышечно 4 раза в сутки, хотя иногда дозировку необходимо увеличить до 100 мг 4 раза в сутки. С другой стороны, лучшим выбором может быть галоперидол — 5 мг 2 раза в сутки. Для достижения дополнительного седативного эффекта можно назначить бензодиазепины, например лоразепам в таблетках по 1-2 мг или 1 мг внутримышечно или диазепам в таблетках по 5-10 мг каждые 1-2 часа по необходимости. Делирий обычно проходит через 2-3 дня, а параноидные психозы, возникшие в результате длительного злоупотребления большими дозами психостимуляторов, могут длиться дольше. Для лечения выраженного гипертензионного синдрома или тахикардии обычно используют пропранолол — 1 мг внутривенно каждые 5-10 минут до достижения полной дозы 8 мг.

β -адреноблокаторы.

β -адреноблокаторы широко используются в психиатрической практике (табл. 6.4), хотя большинство показаний изучено недостаточно и ни одно не одобрено FDA. β -адреноблокаторы обычно применяют при гипертензии, стенокардии, некоторых видах

⁷⁵ Симпатомиметические реакции. — Прим. ред.

тахикардии, симптомах тиреотоксикоза, глаукоме и мигрени. В психиатрической практике в США применяют пропранолол, метопролол, надолол, атенолол и пиндолол.

Таблица 6.4. Показания для назначения β -адреноблокаторов в психиатрии

Эффективны

Тревога накануне публичных выступлений (социофобия)

Тремор, вызванный приемом лития

Акатизия, вызванная приемом нейролептиков

Эффективны с высокой вероятностью

При добавлении к бензодиазепинам для лечения алкогольной абстиненции

Могут быть эффективны

При приступах ярости у больных с органическими поражениями мозга

Как альтернатива бензодиазепинам при ГТР

Механизм действия.

β -адреноблокаторы конкурентно блокируют связывание норадреналина и адреналина с β -адренорецепторами. Таким образом, они действуют как периферические симпатолитики. Для понимания механизма их центрального действия необходимо более подробное описание функций норадреналина в ЦНС.

Норадреналин синтезируется небольшим количеством нейронов мозга, расположенных в покрышке ствола. Самое крупное норадренергическое ядро — locus ceruleus в дорсальной части моста, которое обладает широкими связями со всеми полостями мозга. Функционально норадренергическая система мозга участвует в регуляции уровня бодрствования, выброса гормонов, болевой чувствительности и центральной регуляции симпатической нервной системы. Предполагается, что норадренергическая система играет важную роль в механизмах развития тревоги и страха. В периферической нервной системе норадреналин выполняет роль основного медиатора постганглионарных симпатических нейронов. Роль в ЦНС адреналина ограничивается участием в регуляции кровяного давления. Как адреналин, так и норадреналин являются гормонами стресса и вырабатываются надпочечниками.

Имеются два типа рецепторов норадреналина и адреналина, называемых α - и β -рецепторами. Для каждого из этих рецепторов существуют, по крайней мере, два подтипа. α_1 -рецепторы локализованы на постсинаптической мембране нейронов симпатической нервной системы и головного мозга. В мозге α_1 рецепторы обнаруживаются как в нейронах, так и в кровеносных сосудах. Стимуляция α_1 -рецепторов вызывает вазоконстрикцию. Селективный антагонист α_1 -адренорецепторов — празозин — используется в качестве антигипертензивного средства. В психиатрии специфические антагонисты α_1 -рецепторов в настоящее время не используются. Известно, что α_2 -рецепторы — это в основном пресинаптические ауторецепторы (как в окончаниях симпатических нейронов, так и в нейронах locus ceruleus в головном мозге). Селективный агонист α_2 -рецепторов — клонидин, селективный антагонист — йохимбин. Поскольку α_2 -рецепторы оказывают, в основном, ингибирующее действие на норадренергические нейроны, клонидин ослабляет норадренергическую передачу в нейронах мозга и способствует развитию гипотензии и других центральных эффектов.

β_1 -рецепторы обнаружены в мозге и сердце. В сердце они вызывают хронотропный и ионотропный эффекты. Селективные антагонисты β_1 -рецепторов — метопролол, атенолол и практолол. β_2 -рецепторы мозга располагаются в основном в клетках глии, а не в нейронах. В периферической ткани их обнаруживают в легких и в кровеносных сосудах. Стимуляция β_2 -рецепторов вызывает бронходилатацию и вазодилатацию. Селективные агонисты β_2 -рецепторов — сальбутамол и тербуталин — применяются для лечения астмы. Селективные антагонисты в клинике не используются. Имеются данные о том, что пиндолол, антагонист β -адренорецепторов и пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов, ускоряет наступление эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Фармакология.

β -блокаторы различаются между собой по четырем основным признакам: относительная рецепторная селективность, липофильность, метаболизм и период полувыведения. Появление относительно селективных антагонистов β -рецепторов (метопролола и атенолола), действующих на β_2 -рецепторы в меньшей степени, чем на β_1 -рецепторы, уменьшило проблему развития бронхоспазма, связанную с применением более старых неселективных препаратов. Тем не менее, селективность этих препаратов относительна, поэтому их следует с осторожностью назначать больным с астмой. Для лечения психических заболеваний применяются как неселективные, так и β_1 -селективные соединения.

β -блокаторы существенно различаются по липофильности. Наименее липофильные препараты, надолол и атенолол, плохо проходят через гематоэнцефалический барьер, поэтому их периферические эффекты преобладают над центральными. У более липофильных препаратов, пропранолола и метопролола, центральное действие так же выражено, как и периферическое. Умеренной липофильностью обладают ацебутолол и тимолол. Пиндолол также относится к препаратам с умеренной липофильностью, однако в отличие от других β -блокаторов, он обладает так же симпатомиметической активностью. В настоящее время пиндолол в психиатрии не применяется.⁷⁶

β -блокаторы различаются также по периоду полувыведения. Относительно большой период полувыведения надолола и атенолола позволяет назначать эти препараты один раз в сутки. Пропранолол, напротив, необходимо принимать несколько раз в сутки или использовать пролонгированные формы. Основные характеристики широко применяемых β -адреноблокаторов представлены в табл. 6.5.

Таблица 6.5. Важные фармакологические характеристики наиболее часто применяемых β -адреноблокаторов

Препарат	Селективность	Липофильность	Период полувыведения (ч)	Способ выведения
Пропранолол	Отсутствует	Высокая	3-6	Печень
Метопролол	β_1	Высокая	3-4	Печень
Атенолол	β_1	Низкая	6-9	Почки
Надолол	Отсутствует	Низкая	14-24	Почки

β -блокаторы не вызывают злоупотребления и развития толерантности.

Применение в психиатрии.

Тревога перед публичными выступлениями

Тревога накануне публичных выступлений, наиболее распространенным примером которой считается боязнь сцены, является одной из форм социофобии. В тяжелых случаях тревога перед выступлениями может мешать выполнению основной работы. Это относится, например, к преподавательской, артистической и музыкальной деятельности, а также к людям, вынужденным часто давать интервью. Симптомы тревоги перед публичными выступлениями включают в себя сухость во рту, хриплый голос, сердцебиение, затрудненное дыхание, тремор, а иногда слабость и головокружение. Такая тревога может подпитывать себя, создавая порочный круг тревоги ожидания перед выступлением и усиливая тревогу во время выступления.

Если этот синдром мешает профессиональной деятельности, необходимо лечение. Терапевтические дозы β -блокаторов вызывают минимум побочных эффектов в ЦНС и обычно улучшают состояние. С другой стороны, бензодиазепины, которые могут вызывать седативный эффект или растормаживание, скорее всего, ухудшат состояние.

⁷⁶ Пиндолол иногда применяется при терапевтически резистентных депрессиях с целью усиления действия СИОЗС или трициклических антидепрессантов. — *Прим. ред.*

Однократного приема 10-40 мг пропранолола или эквивалентной дозы другого препарата обычно достаточно. Как правило, препарат принимают за 20-30 минут до тревожащего события. Разумно предварительно несколько раз принять пробную дозу. Поскольку большинство симптомов — периферические, менее липофильные препараты (например, надолол или атенолол) также эффективны. Больным, которые не хотят принимать или не переносят β -блокаторы, назначают когнитивную или поведенческую терапию.

Литиевый тремор

Литий даже при терапевтических (нетоксических) уровнях концентрации в плазме крови может вызывать появление тремора. Впервые возникший или усилившийся тремор характерен для литиевой интоксикации. Стабильный тремор, вызванный терапевтическими концентрациями лития, может быть мучительным для больного и требует лечения. Возможно несколько видов терапевтического воздействия. Во-первых, необходимо удостовериться, что больной использует минимальные эффективные дозы лития. Во-вторых, полезно уменьшить или прекратить употребление кофеина. В-третьих, некоторым больным можно изменить режим приема таблеток, используя однократный прием препарата на ночь (см. главу 4). При таком режиме пиковый уровень лития, который вызывает тремор, достигается в ночное время. Наконец, если тремор все еще беспокоит больного, можно назначить β -блокаторы. Часто помогает пропранолол или аналогичный препарат по 20-160 мг/сутки в два-три приема. Менее липофильные препараты (например, атенолол или надолол) также могут быть эффективны.

Акатизия, вызванная нейролептиками

Нейролептическая акатизия подробно описана в главе 2. Некоторые врачи считают, что наиболее эффективным средством лечения акатизии, вызванной нейролептиками, являются β -адреноблокаторы. Опубликовано по крайней мере одно исследование, показывающее преимущество β -блокаторов над бензодиазепинами. При рефрактерной акатизии или акатизии с симптомами паркинсонизма β -блокаторы или бензодиазепины можно назначать в комбинации с антихолинэргическими препаратами.

Опубликованы клинические случаи и небольшие исследования об эффективности пропранолола и надолола. Пропранолол применяют несколько раз в сутки в общей дозе 30-80 мг/сутки; надолол — один раз в сутки по 40-80 мг. Если найдена эффективная доза, пропранолол действует быстро, но не влияет на другие экстрапирамидные симптомы.

Добавление к бензодиазепинам при алкогольной абстиненции

В результате рандомизированного двойного слепого исследования (Kraus et al., 1985) было обнаружено, что атенолол может использоваться в качестве дополнения (но не замены) бензодиазепинов при лечении алкогольной абстиненции. В данном исследовании 59 больных получали плацебо, а 61 — атенолол. При ЧСС менее 50 уд/мин атенолол не назначался, при 50-79 уд/мин назначался по 50 мг, а в случаях, когда ЧСС превышала 80 уд/мин — по 100 мг один раз в сутки. По сравнению с плацебо, начиная с первого дня приема атенолола наблюдалось улучшение жизненно важных показателей, уменьшение тремора, сокращение периода пребывания в стационаре и уменьшение дозы бензодиазепинов. Поскольку β -блокаторы не обладают перекрестной толерантностью с этанолом, они не могут применяться в качестве самостоятельного средства детоксикации.

Приступы ярости у больных с органическими поражениями мозга

Как небольшие контролируемые исследования, так и клинические наблюдения подтверждают полезность применения β -блокаторов при лечении вспышек ярости, особенно у больных с органическими поражениями мозга. Данные исследований, проведенных у больных с разной степенью неврологических нарушений, подтвердили эффективность пропранолола (от 40 до 520 мг/сутки в 2-4 приема) и показали, что надолол (120 мг/сутки) эффективнее плацебо. Во многих случаях больные одновременно получали другие препараты, включая нейролептики, карбамазепин и литий, которые сами по себе не купировали вспышки ярости. Необходимы дальнейшие исследования применения β -адреноблокаторов у больных с эпизодическими приступами ярости, не поддающимися психотерапевтической коррекции, при постоянном мониторинге сердечно-сосудистого и респираторного

статуса, а также частоты и силы приступов. Принимать пропранолол в дозах, превышающих 200 мг/сутки, не рекомендуется.

Генерализованное тревожное и паническое расстройства

По данным многочисленных контролируемых исследований, β -адреноблокаторы эффективны для купирования отдельных симптомов при ГТР и панических атаках. Однако они менее эффективны, чем другие препараты (например, бензодиазепины при ГТР или антидепрессанты при паническом расстройстве) в лечении психологических аспектов тревоги и общего исхода заболевания. При ГТР пропранолол принимают 2-3 раза в сутки в общей дозе 40-320 мг. Для каждого больного необходимость назначения β -блокаторов определяется эмпирически. Если в процессе терапии β -блокаторами развивается депрессия, их необходимо отменить.

Потенцирование антидепрессантов

Несмотря на противоречивость данных о потенцирующем эффекте пиндолола при резистентной депрессии, его можно назначать больным, слабо реагирующим на СИОЗС или другие антидепрессанты, в случае, когда другие средства не помогают.

Другие заболевания

Попытки использовать большие дозы пропранолола для лечения **шизофрении** не увенчались успехом. Применение β -блокаторов для лечения **поздней дискинезии** также не дало продолжительных или воспроизводимых результатов.

Применение.

Выбор препарата

Больным с астмой или другими обструктивными легочными заболеваниями лучше назначать относительно селективные β_1 -антагонисты — метопролол или атенолол. Однако для таких больных даже при использовании селективных препаратов риск возникновения побочных эффектов перевешивает терапевтический эффект. У больных диабетом, склонных к гипогликемическим состояниям, β -блокаторы следует назначать осторожно, поскольку они могут нарушать нормальную реакцию организма на гипогликемию.

Если существенное значение имеет периферический эффект и многократный прием (литиевый тремор), применяют менее липофильные препараты (надолол или атенолол) с минимальными центральными побочными эффектами (апатия, депрессия, нарушения сна). При лечении вспышек ярости выбирают более липофильные препараты (пропранолол, метопролол).

Применение β -блокаторов в психиатрии

β -блокаторы начинают принимать с низких доз, отслеживая такие побочные эффекты, как брадикардия, гипотензия или бронхоспазмы. Если артериальное давление меньше 90/60 мм рт. ст. или ЧСС меньше 55 уд/мин, то дозу, как правило, снижают. Брадикардия или гипотензия также препятствуют повышению дозировки. Если у больного во время терапии развивается астма, дальнейшее лечение β -блокаторами становится опасным и необходима отмена препарата.

В начале лечения пропранолол можно принимать по 10 мг три раза в сутки или по 10-20 мг два раза в сутки. Затем дозы постепенно повышают (не более чем на 20-30 мг/сутки) до достижения терапевтического эффекта. Вследствие короткого периода полувыведения требуется многократный прием препарата. Метопролол начинают принимать по 50 мг два раза в сутки. Надолол и атенолол можно принимать один раз в день.

У больных с ИБС или гипертензией при прекращении приема β -блокаторов может развиваться синдром отмены, поэтому препараты следует отменять постепенно.

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия.

У β -адреноблокаторов имеется множество серьезных побочных эффектов (табл. 6.6). β -блокаторы не оказывают заметного влияния на память. Более того, они могут улучшать выполнение задач, связанных с двигательными навыками, способностью к обучению и запоминанию. Однако причиной этого, возможно, является редукция тревоги, которая обычно ухудшает выполнение таких задач. Имеются данные о лекарственных взаимодействиях, например о повышении концентрации теофиллина и тироксина.

Таблица 6.6. Побочные и токсические эффекты β -блокаторов

Сердечно-сосудистые

Гипотензия

Брадикардия

Головокружение

Застойная сердечная недостаточность (у больных с нарушениями функции миокарда)

Респираторные

Астма (у β_1 -селективных препаратов риск меньше)

Метаболические

Усиление гипогликемии у больных диабетом, принимающих инсулин или пероральные препараты

Желудочно-кишечные

Тошнота

Диарея

Боли в животе

Сексуальные

Импотенция

Нейропсихиатрические

Апатия

Астения

Дисфория

Бессонница

Ночные кошмары

Депрессия

Психозы (редко)

Другие (редко)

Болезнь Рейно

Болезнь Пейрони

Синдром отмены

Усиление стенокардии при отмене β -блокаторов

Клонидин.

Хотя клонидин преимущественно используется как антигипертензивный препарат, его свойства могут быть полезны при лечении некоторых психических заболеваний. Клонидин действует как агонист α_2 -рецепторов мозга. Поскольку центральные α_2 -рецепторы — это, в основном, ауторецепторы с отрицательной обратной связью, основной эффект клонидина — уменьшение активности центральных норадренергических нейронов, что приводит к различным фармакологическим эффектам, связанным с уменьшением симпатической активности.

Применение клонидина в психиатрии носит экспериментальный характер (табл. 6.7). Аналогично действующие препараты (гуанабенз и гуанфацин) также иногда применяются по психиатрическим показаниям. Клонидин выпускается только в таблетках по 0,1, 0,2 и 0,3 мг.

Таблица 6.7. Применение клонидина в психиатрии

Эффективен с высокой вероятностью

Абстинентный синдром при отмене опиоидов

Синдром Жиль де ля Туретта

Исследуется возможность применения

Мания

Тревожные расстройства
Акатизия, вызванная нейролептиками
Синдром нарушения внимания с гиперактивностью

Фармакология.

Клонидин почти полностью всасывается после приема внутрь и через 1-3 часа достигает пикового уровня в плазме крови. Клонидин очень липофильный препарат, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. Примерно половина его метаболизируется в печени, другая — выделяется почками в неизмененном виде. Активные метаболиты неизвестны. Период полувыведения клонидина составляет 9 часов, поэтому его обычно принимают два раза в сутки.

Применение в психиатрии.

Абстинентный синдром при отмене опиоидов

По данным ряда контролируемых испытаний, клонидин можно использовать при отмене наркотических препаратов. Клонидин уменьшает выраженность абстинентного синдрома. Вегетативные симптомы купируются намного эффективнее, чем при приеме морфина или плацебо. Однако по сравнению с морфином, симптомы психологической зависимости, такие как тяга к наркотикам, купируются хуже. Седативный и гипотензивный эффекты ограничивают использование клонидина для лечения амбулаторных больных.

Основной препарат, используемый для детоксикации при опиоидной зависимости, — опиоидный препарат пролонгированного действия метадон.⁷⁷ Обычно при детоксикации метадон назначают по объективным показаниям, таким как повышение артериального давления или тахикардия, расширение зрачков, потливость, гусиная кожа, ринорея или слезотечение. Если имеются хотя бы два из перечисленных симптомов, метадон принимают внутрь по 10 мг каждые 4 часа. Доза, назначаемая в первый день на один прием, во второй день делится на два приема. Затем дозу метадона уменьшают на 5 мг/сутки. При отмене метадона назначают клонидин, начиная с дозы 0,1 мг два-три раза в сутки и увеличивая дозу при необходимости и хорошей переносимости. Иногда требуется принимать препарат более чем три раза в сутки по 0,3 мг. После исчезновения абстинентного синдрома клонидин можно отменить. Для лечения младенцев с синдромом наркотической абстиненции эффективная и нетоксичная доза составляет 3-4 мкг/кг/сутки.

Абстинентный синдром при отмене других препаратов

В небольшом, но хорошо спланированном исследовании было показано, что клонидин неэффективен при абстиненции, вызванной отменой бензодиазепинов как длительного, так и короткого действия. После сообщений, что клонидин эффективен при лечении табачной зависимости, хорошо спланированное исследование не обнаружило каких-либо преимуществ применения клонидина при данном показании.

Синдром Жиль де ля Туретта

Заболевание характеризуется множественными двигательными и голосовыми тиками, которые развиваются в детском возрасте и в последующем становятся хроническими. Характер и выраженность симптоматики сильно различаются как среди больных, так и с течением времени у одного больного. Кроме двигательных и голосовых тиков, возможны затруднение концентрации внимания, импульсивность, навязчивость и компульсии.

В тяжелых случаях это расстройство мешает социальному функционированию больного и требует терапии. Хотя традиционно для лечения синдрома Жиль де ля Туретта (см. главу 2) применяют нейролептики (особенно галоперидол и пимозид), клонидин можно использовать как альтернативный препарат. Механизм действия клонидина при данном заболевании неизвестен. Для достижения эффекта клонидин следует принимать в течение 2-3 месяцев. По результатам одного контролируемого исследования клонидин превосходил плацебо по редукции выраженности тиков в дозах 3-5 мкг/кг/сутки. В начале лечения используют очень небольшую дозу клонидина — 0,05 мг/сутки. Постепенно в течение нескольких недель дозу повышают

⁷⁷ В России применение метадона для лечения опиатной наркомании не разрешено. — *Прим. ред.*

до 0,15-0,3 мг/сутки в два приема. Дозы, превышающие 0,5 мг/сутки, обычно вызывают слишком много побочных эффектов.

Мания

Имеются данные неконтролируемых исследований и клинических сообщений, из которых следует, что клонидин может успешно применяться при маниакальных состояниях. При использовании клонидина в качестве самостоятельного препарата или в комбинации с литием или карбамазепином по 0,2-0,4 мг два раза в день улучшение наступало через 2-3 дня после достижения эффективной дозы клонидина. Однако по данным исследования, проведенного двойным слепым методом у 24 маниакальных больных, эффективность лития намного превосходит эффективность клонидина. Поэтому данные об эффективности клонидина при лечении маниакальных эпизодов пока нельзя считать убедительными.

Тревожные расстройства

Имеются спорадические сообщения об эффективности клонидина при лечении панического расстройства и ГТР. Хотя клонидин может вызывать улучшение состояния отдельных больных, в целом при данном показании он не слишком эффективен.

Акатизия, вызванная нейролептиками

Акатизия является серьезным побочным эффектом антипсихотических препаратов и подробно описана в главе 2. Опубликованы отдельные случаи эффективности клонидина. По данным как открытого, так и слепого исследований, клонидин, принимаемый несколько раз в сутки в общей дозе 0,15-2,0 мг/сут (минимальный диапазон доз 0,1-0,8 мг/сут), оказывает значительный эффект как на субъективные, так и на объективные симптомы акатизии. Однако гипотензивный и седативный эффекты ограничивают возможности терапии. Гипотензивный побочный эффект может усиливаться при одновременном применении седативных нейролептиков. Поскольку клонидин изучен хуже, чем другие препараты, и обладает выраженным гипотензивным и седативным эффектами, его следует применять только в тех случаях, когда снижение дозировки нейролептиков, антихолинергические препараты, β -блокаторы и бензодиазепины оказались неэффективны.

Применение.

Для уменьшения гипотензивного и седативного побочных эффектов клонидин начинают принимать в низких дозах. Обычно назначают 0,1 мг два раза в сутки, хотя у детей с синдромом Жиль де ля Туретта начальная доза может составлять 0,05 мг/сутки. Дозу повышают постепенно (не более чем на 0,1 мг/сутки) до достижения терапевтического эффекта. Для большинства психических заболеваний оптимальная доза неизвестна. По некоторым данным, прием клонидина несколько раз в сутки в общей суточной дозе 5 мкг/кг эффективен при наркотической абстиненции. Максимальное влияние на артериальное давление отмечается при приеме клонидина по 0,3 мг два раза в сутки. При использовании клонидина в качестве антигипертензивного препарата в небольшом проценте случаев развивается толерантность. Развитие толерантности может составлять проблему при продолжительном применении, в частности при лечении акатизии и синдрома Жиль де ля Туретта.

Прекращение приема

У больных с гипертензией внезапное прекращение приема клонидина иногда провоцирует развитие гипертонического криза, представляющего угрозу для жизни. Это обычно происходит при использовании больших доз препарата, хотя возможно и при приеме столь низких доз, как 0,6 мг/сутки. Гипертензивный эффект отдачи возникает через 18-20 часов после последнего приема. В случае выраженной гипертензии назначают комбинацию из α - и β -блокаторов или нитропруссид натрия. Вследствие высокого риска подобного побочного эффекта, больным с гипертензией клонидин следует назначать осторожно, даже если он применяется по психиатрическим показаниям. Всем больным, получающим большие дозы клонидина более 2-3 недель, отмену препарата следует проводить постепенно.

Побочные эффекты и токсичность.

Почти весь опыт применения клонидина получен при лечении гипертензии. Однако у психически больных можно ожидать развития сходных побочных эффектов. Около 50% больных отмечают сухость во рту и седацию в течение первых 2-4 недель терапии. К этим эффектам обычно развивается привыкание. Около 10% больных прекращают прием препарата по причине седативного эффекта, постуральных головокружений, сухости во рту или в глазах, тошноты и импотенции. Могут развиваться отеки, которые снимаются диуретиками.

Побочные явления со стороны **ЦНС** имеют особое значение, поскольку могут смешиваться с симптомами основного психического заболевания. К ним относятся: седативный эффект, сонливость, яркие сны или ночные кошмары, бессонница, беспокойство, тревога, депрессии, зрительные или слуховые галлюцинации (редко).

Редкие **идиосинкразические побочные эффекты** включают в себя сыпь, зуд, алопецию, гипергликемию, гинекомастию и повышенную чувствительность к алкоголю.

Лекарственные взаимодействия редки. При использовании совместно с трициклическими антидепрессантами антигипертензивный эффект клонидина уменьшается.

Передозировка может приводить к снижению артериального давления, сокращению ЧСС и частоты дыхания. Возможно развитие ступора или комы, сужение зрачков, т. е. симптомов, напоминающих передозировку опиоидами. Лечение заключается в поддержании дыхания; для купирования гипотензии используются внутривенное введение жидкости или прием сосудосуживающих препаратов, для купирования брадикардии — атропин.

Дисульфирам.

Одной из стратегий лечения алкоголизма является применение сенсibiliзирующих препаратов, которые вызывают тошноту и недомогание при употреблении алкоголя. Основным смыслом применения подобных средств заключается в развитии отвращения к алкоголю. Дисульфирам — одно из нескольких соединений, которые повышают чувствительность к алкоголю, однако только он один широко применяется в Соединенных Штатах. Хотя контролируемые клинические исследования не подтверждают эффективность сенсibiliзирующих препаратов при лечении алкоголизма, дисульфирам по-прежнему применяется в США.

В контролируемых исследованиях (Fuller and Roth, 1979; Fuller et al., 1986) показано, что дисульфирам не превосходит плацебо по способности вызывать полный отказ от употребления алкоголя или длительное воздержание, улучшать работоспособность и социальное функционирование. Однако в дозах 250 мг/сут препарат увеличивает интервалы между употреблением алкоголя. Возможно, этот умеренный эффект в конце концов уменьшает медицинские последствия алкоголизма, однако это не доказано.

Несмотря на ограниченное применение дисульфирама, некоторые врачи считают его эффективным в тех случаях, когда больные сохраняют работоспособность и социальную адаптацию. Поскольку такие больные алкоголизмом имеют наилучший прогноз независимо от проводимого лечения, неясно, каков реальный вклад терапии дисульфирамом в этих случаях.

Фармакология и механизм действия.

80-90% дисульфирама всасывается после приема внутрь. Несмотря на короткий период полувыведения (обусловленный быстрым метаболизмом в печени), дисульфирам действует долго, благодаря тому, что необратимо ингибирует некоторые ферменты. Наиболее важный из этих ферментов — альдегиддегидрогеназа. Этот фермент печени принимает участие в метаболизме этанола. В норме этанол метаболизируется до ацетальдегида, который быстро окисляется альдегиддегидрогеназой и не накапливается в организме. Однако при ингибировании этого фермента дисульфирамом концентрация ацетальдегида

возрастает в 5-10 раз. Большинство побочных эффектов после приема дисульфирама связано с накоплением ацетальдегида в организме.

Помимо альдегиддегидрогеназы дисульфирам ингибирует микросомальные ферменты печени, нарушая тем самым метаболизм таких лекарственных препаратов, как фенитоин, изониазид, варфарин, рифампицин, барбитураты и бензодиазепины длительного действия (например, диазепам, хлордиазепоксид).

Дисульфирам ингибирует также β -дофамингидроксилазу. В результате значительно снижается концентрация норадреналина и адреналина в симпатической нервной системе. Этим частично объясняется выраженный гипотензивный эффект при развитии дисульфирам-алкогольной реакции.

Дисульфирам-алкогольная реакция.

Через 5-10 минут после употребления алкоголя у больных, принимающих дисульфирам, появляется чувство жара, затем гиперемия лица и тела, вызванные расширением сосудов. Все это сопровождается пульсирующей головной болью, потливостью, сухостью во рту, тошнотой, рвотой, головокружением и слабостью. В более тяжелых случаях возможны боли в груди, одышка, выраженная гипотензия и спутанность сознания. Зарегистрированы случаи смерти в результате приема более 500 мг (иногда меньше) дисульфирама. После исчезновения симптомов больные как правило чувствуют истощение и засыпают, после чего полностью приходят в себя. Дисульфирам-алкогольная реакция длится от получаса до 2 часов. Продолжительность и выраженность симптомов зависит как от дозы дисульфирама, так и от количества потребленного алкоголя. Пороговый уровень алкоголя, достаточного для наступления реакции, эквивалентен приблизительно 7 мл 100% этилового спирта. После приема дисульфирама повышенная чувствительность к этанолу сохраняется в течение 6-14 дней, в течение которых синтезируется достаточное количество новых молекул альдегиддегидрогеназы.

Симптомы могут купироваться дифенилгидрамином (димедрол), 50 мг внутривенно или внутримышечно. В тяжелых случаях может потребоваться экстренная медицинская помощь, чаще всего внутривенное вливание жидкости при гипотензии и дегидратации. При шоке применяются сосудосуживающие препараты. Возможно развитие аритмии. Респираторный дистресс-синдром чаще всего купируется подачей кислорода.

Применение.

Терапию дисульфирамом назначают только при условии, что больной хочет полностью отказаться от употребления алкоголя, согласен принимать препарат и в состоянии это сделать. Препарат не рекомендуется назначать больным с импульсивностью, психозами и суицидальными мыслями. Кроме того, не должно быть медицинских противопоказаний к применению препарата. Противопоказаниями являются: беременность, умеренная или тяжелая дисфункция печени, почечная недостаточность, периферические невропатии и сердечно-сосудистые заболевания.

Больные должны осознавать опасность употребления алкоголя в период лечения. Необходимо избегать использования алкоголя в любых формах, включая соусы, сиропы от кашля и даже местные средства, например лосьоны после бритья.

Четкие доказательства того, что дисульфирам, как и любой другой сенситбилизирующий препарат, эффективен при длительном применении (месяцы, годы), отсутствуют. Некоторые больные могут его использовать как дополнение к психосоциальным реабилитационным программам.

Перед началом применения дисульфирама необходимо провести детоксикацию. Обычно препарат принимают по 250 мг/сутки по утрам, когда легче воздерживаться от употребления алкоголя. Если препарат вызывает сонливость, лучше принимать его на ночь. Наиболее безопасная и эффективная доза препарата не установлена. Дозы, превышающие 250 мг, вызывают тяжелые побочные эффекты. Назначение таких доз нецелесообразно. Дозы могут уменьшаться до 100 мг, если побочные эффекты не позволяют использовать более высокие дозы.

После того как доза подобрана, необходимо строго соблюдать режим приема препарата. Каждые 3-6 месяцев следует проводить общий анализ крови и оценивать

функцию печени. Поскольку дисульфирам обладает тератогенным эффектом, его не следует назначать беременным женщинам.

Побочные эффекты и токсичность.

Наиболее частыми побочными эффектами являются утомляемость и сонливость. Эти эффекты можно уменьшить, принимая препарат на ночь или снизив дозировку. Некоторые больные жалуются на запах изо рта, который также уменьшается при снижении дозировки. Возможно также появление тремора, головной боли, импотенции, головокружения и гнилостного привкуса во рту. Реже развиваются тяжелый гепатотоксический эффект и нейропатия. Психические побочные явления возникают редко, однако возможно развитие психоза и ступорозных реакций.

Описаны случаи передозировки дисульфирама, проявляющейся делирием с выраженными галлюцинациями, тахикардией и гипертензией. Гомеостатическая терапия в сочетании с галоперидолом в целях контроля делириозной симптоматики улучшает состояние больных в течение недели.

Лекарственные взаимодействия.

Поскольку дисульфирам ингибирует микросомальные ферменты печени, концентрация некоторых лекарственных препаратов (например, α - или β -адреноблокаторов, антидепрессантов, нейролептиков) может повышаться, что увеличивает риск интоксикации. Процессы конъюгации с глюкуроновой кислотой не нарушаются, поэтому метаболизм таких препаратов, как оксазепам и лоразепам, не изменяется.

Некоторые препараты усиливают дисульфирам-алкогольную реакцию. Применение таких препаратов рассматривается как относительное противопоказание для назначения дисульфирама. К препаратам, усиливающим реакцию, возникающую при сочетании дисульфирама с алкоголем, относятся ингибиторы МАО, вазодилататоры, α - или β -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты и нейролептики.

Донепезил.

Донепезил — обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы — является препаратом выбора для лечения начальных стадий болезни Альцгеймера, при которой наблюдается нарушение холинергической нейротрансмиссии. Болезнь Альцгеймера сопровождается массивной гибелью нейронов мозга. Предполагается, что холинергические нейроны переднего мозга, иннервирующие кору и гиппокамп, играют основную роль в процессах памяти. Эти холинергические нейроны часто поражаются при болезни Альцгеймера. Такрин, ингибирующий метаболизм ацетилхолина, частично компенсирует отсутствие этого нейромедиатора, вызываемое исчезновением холинергических нейронов. Болезнь Альцгеймера — прогрессирующее заболевание, вызывающее смерть клеток, поэтому такрин применяется только для паллиативного симптоматического лечения на ранних стадиях заболевания. Поскольку ацетилхолин — один из многих нейромедиаторов, вовлеченных в патогенез болезни Альцгеймера, донепезил оказывает отчасти паллиативный эффект. В плацебо-контролируемых исследованиях донепезил обнаружил способность улучшать познавательные функции и социальное функционирование больных. При применении в дозах 5-10 мг/сут препарат хорошо переносится. Возможные побочные эффекты донепезила включают в себя тошноту, диарею, бессонницу, мышечные спазмы, утомляемость и потерю аппетита. Побочные эффекты, как правило, слабо выражены и кратковременны. Дозы как в 5, так и в 10 мг/сут одинаково эффективны, однако первые 4-6 месяцев лечения препарат принимают по 5 мг/сут. Затем доза может быть увеличена до 10 мг, хотя эффективность повышения дозы не доказана. Обычно препарат принимают во второй половине дня. Донепезил метаболизируется цитохромами CYP450 2D6 и 3A4. Хотя последние исследования препарата говорят о непрерывном улучшении состояния больных на протяжении 2 лет, явных доказательств изменения в ходе заболевания нет. С развитием заболевания эффективность препарата может снижаться. Отсутствие гепатотоксических эффектов, большой период полувыведения, допускающий однократный прием, хорошее всасывание вне зависимости от приема пищи и относительная селективность

блокады ацетилхолинэстеразы в мозге (по сравнению с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ)) позволили донепезилу заместить такрин в качестве препарата первого выбора при лечении болезни Альцгеймера.

Поскольку существует гипотеза холинергических нарушений при биполярном расстройстве, проводятся экспериментальные исследования донепезила при лечении данного заболевания.

Такрин.⁷⁸

Такрин является производным акридинамина и применяется для лечения когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. Он действует как неконкурентный, обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы.

В отличие от большинства ингибиторов ацетилхолинэстеразы такрин хорошо растворяется в липидах и достигает высоких концентраций в мозговой ткани. Так как всасывание такрина начинается уже в полости рта, концентрация препарата в плазме крови может сильно варьировать, достигая максимального уровня приблизительно через 2 часа после приема. Метаболизируется препарат в основном в печени. Период полувыведения увеличивается с возрастом и при заболеваниях печени. Он составляет 2 часа у здоровых добровольцев и 3,5 часа — у пожилых.

По данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, такрин помогает некоторым больным с легкими или умеренно выраженными симптомами болезни Альцгеймера. Наибольшая эффективность достигается при использовании препарата в дозах 160 мг/сут, однако не все больные переносят столь высокие дозы. Даже в случае хорошей переносимости обычно удается добиться лишь некоторого замедления прогрессирования болезни в виде частичного сохранения когнитивных функций и повседневных навыков. Клинически значимого улучшения функционирования больных не выявлено.

Как правило, такрин начинают принимать по 10 мг 4 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу постепенно повышают. Максимальная дозировка составляет 40 мг 4 раза в сутки. Поскольку препарат оказывает токсическое действие на печень, следует время от времени проверять активность трансаминаз (производители рекомендуют еженедельно).

Приблизительно в 50% случаев такрин повышает уровень активности печеночных трансаминаз, который, как правило, восстанавливается в течение 6 недель после отмены препарата. У 25% больных наблюдаются выраженные отклонения от нормы (активность фермента в три и более раза превышает норму). По данным биопсии, у некоторых больных, принимающих такрин в дозе 100-200 мг/сут, обнаруживается гепатит, симптомы которого исчезают после отмены препарата. Другие побочные симптомы включают в себя тошноту, рвоту, диарею, головную боль и атаксию.

Такрин может вступать во взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются цитохромами P450. Имеются данные о повышении концентрации теофиллина.

Литература.

Психостимуляторы.

Обзор

Chiarello RJ, Cole JO. The use of psychostimulants in general psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:286.

Терапевтические показания

Forrest WH Jr, Brown BW Jr, Brown CR, et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med* 1977; 296:712.

Katon W, Raskind M. Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1980; 137:963.

⁷⁸ В России препарат не зарегистрирован. — Прим. ред.

Kaufmann MW, Marray GB, Cassem NH. Use of psychostimulants in medically ill depressed patients. *Psychosomatics* 1982; 23:817.

Mannuzza S, Klein EG, Bessler A, et al. Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:885.

Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1059.

Spencer T, Wilens TE, Biederman J, et al. A double-blind, cross-over comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood onset attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:434.

Spencer T, Biederman J, Wilens TE, et al. Is attention deficit hyperactivity disorder in adults a valid diagnosis? *Harvard Rev Psychiatry* 1994; 1:326.

Wender PH, Reimherr FW, Wood DR. Attention deficit disorder («minimal brain dysfunction») in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:449.

Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985; 142:547.

Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, et al. Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:257.

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, et al. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1453.

β-адреноблокаторы.

Лечение тревоги

James I, Pearson R, Griffith D, et al. Effect of oxprenolol on stage fright in musicians. *Lancet* 1977; 2:952.

Kathol R, Noyes R Jr, Slymen DJ, et al. Propranolol in chronic anxiety disorders: a controlled study *Arch Gen Psychiatry* 1981; 37:1361.

Лечение приступов ярости

Greendyke RM, Schuster DB, Wooton JA. Propranolol in the treatment of assaultive patients with organic brain disease. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:282.

Mattes JA. Metoprolol for intermittent explosive disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1108.

Ratey JJ, Morrill R, Oxenkrug G. Use of propranolol for provoked and unprovoked episodes of rage. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1356.

Ratey JJ, Sorgi P, O'Driscoll GA, et al. Nadolol to treat aggression and psychiatric symptomatology in chronic psychiatric inpatients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:41.

Лечение акатизии

Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM, et al. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1984; 141:412.

Ratey JJ, Sorgi P, Polakoff S. Nadolol as a treatment for akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142:640.

Лечение алкогольной абстиненции

Kraus ML, Gottlieb LD, Horwitz RI, et al. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 1985; 313:905.

Побочные эффекты

Dimsdale JE, Newton RP, Joist T. Neuropsychological side effects of beta-blockers. *Arch Intern Med* 1989; 149:514.

Griffin SJ, Friedman MJ. Depressive symptoms in propranolol users. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:453.

Клонидин

Adier LA, Angrist B, Peselow E, et al. Clonidine in neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1987; 144:235.

Bond WS. Psychiatric indications for clonidine: the neuropharmacologic and clinical basis. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:81.

Cohen DJ, Detlor J, Young JG, et al. Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1350.

Franks P, Harp J, Bell B. Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. *JAMA* 1989; 262:3011.

Giannini AJ, Pascarzi GA, Loiselle RH, et al. Comparison of clonidine and lithium in the treatment of mania. *Am J Psychiatry* 1986; 113:1608.

Goodman WK, Charney DS, Price LH, et al. Ineffectiveness of clonidine in the treatment of the benzodiazepine withdrawal syndrome: report of three cases. *Am J Psychiatry* 1986; 143:900.

Hardy MC, Lecrubier Y, Widlocher D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1450.

Jouvent R, Lecrubier Y, Puech AJ, et al. Antimanic effect of clonidine. *Am J Psychiatry* 1980; 137:1275.

Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:324.

San L, Cami J, Peir JM, et al. Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *Br J Addict* 1990; 85:141.

Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, et al. Use of clonidine in treating neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatry Res* 1984; 13:253.

Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, et al. Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1617.

Верапамил.

Barton BM, Gitlin MJ. Verapamil in treatment-resistant mania: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:101.

Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz M, et al. Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. *Am J Psychiatry* 1982; 139:502.

Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, et al. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18:309.

Giannini AJ, Houser WL, Loiselle RH, et al. Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1602.

Gitlin M, Weiss J. Verapamil as maintenance treatment in bipolar illness: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:341.

Дисульфирам.

Branchey L, Davis W, Lee KK, et al. Psychiatric complications of disulfiram treatment. *Am J Psychiatry* 1987; 14:1310.

Eneanya DL, Bianchine JR, Duran DO, et al. The actions and metabolic fate of disulfiram. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21:575.

Fisher CM. Catatonia due to disulfiram toxicity. *Arch Neurol* 1989; 46:798.

Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986; 256:1449.

Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. *Ann Intern Med* 1979; 90:901.

Kirubakaran V, Liskow B, Mayfield D, et al. Case report of acute disulfiram overdose. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1513.

Sellers EM, Naranjo CA, Peachey JE. Drugs to decrease alcohol consumption. *N Engl J Med* 1981; 305:1255.

Донепезил.

Roger SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: result of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7:293.

Такрин.

Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, et al. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:985.

Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:992.

Аддерал.

Pelham WE, Aronoff HR, Midlam JK, et al. A comparison of ritalin and Adderall: efficacy and time course in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1999; 103:43.

Pliszka SR. The use of psychostimulants in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:1085.

Swanson J, Wigal S, Greenhill L, et al. Objective and subjective measures of the pharmacodynamic effects of Adderall in the treatment of children with ADHD in a controlled laboratory classroom setting. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:55.

Предметный указатель.

AIMS (Аномальных Непроизвольных Движений Шкала)

β-адреноблокаторы

— взаимодействие с другими лекарственными средствами

— дозировка

— механизм действия

— побочные эффекты

— показания к применению

— применение

-- для потенцирования действия антидепрессантов

-- при шизофрении

-- при акатизии

-- при алкогольной абстиненции

-- при генерализованном тревожном расстройстве

-- при латентном треморе

-- при паническом расстройстве

-- при поздней дискинезии

-- при приступах ярости у больных с органическими поражениями мозга

-- при тревоге перед публичным выступлением

— терапевтическое применение

— фармакология

Bethanechol chloride

— применение при антихолинергических симптомах

L-Трийодтиронин (Т₃)

— карбамазепин

— литий

— применение при биполярном расстройстве

— СИОЗС

— трициклические антидепрессанты

А.

Абстиненция (синдром отмены)

— алкогольная. См. Алкогольная абстиненция

- опиоидная
- психостимуляторов
- Агорафобия
 - применение антидепрессантов
 - применение бензодиазепинов
- Агранулоцитоз
 - антипсихотики
 - клозапин
- Агрессивное поведение
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение лития
- Адапин. См. Доксепин (Адапин, Синекван)
- Аддерал (соли амфетамина и декстроамфетамина)
 - дозировка
 - препараты
 - применение
 - при СНВГ
 - фармакология
- Аденилатциклаза и литий
- Ажитированный делирий, применение анксиолитиков
- Акатизия
 - нейролептики
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение анксиолитиков
 - применение антихолинергических средств
 - применение клонидина
- Акинетон (Биперидин)
 - применение при дистонии
- Акне вследствие приема лития
- Алзолам
- Алкоголь и бензодиазепины
- Алкогольная зависимость
 - взаимодействие с препаратами
 - коморбидная с депрессией
 - применение дисульфирама
 - применение лития
- Алкогольная абстиненция
 - лечение антипсихотиками
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение анксиолитиков
 - применение атенолола
 - применение вальпроатов
 - применение карбамазепина
- Аллергические высыпания вследствие приема антипсихотиков
- Алопеция от приема лития
- Алпразолам (Ксанакс)
 - переход с алпразолама на клоназепам
 - препараты
 - применение

- при паническом расстройстве
- при шизофрении
- при социальной фобии
- фармакокинетика
- Амантадин (Симметрел)
 - применение
- при дистонии
- при сексуальной дисфункции
- СИОЗС
- Амбиен. См. Золпидем (Амбиен)
- Аменорея вследствие приема антипсихотиков
- Амиксид
- Амилорид
 - применение при полиурии
- Амины, взаимодействие с ИМАО
- Амитриптилин
 - дозировка
 - побочные эффекты
 - препараты
 - применение
- при бессоннице
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при хронических болевых синдромах
- уровень в крови
- Амнезия вследствие приема бензодиазепинов
- Амоксапин
 - дозировка
 - передозировка
 - побочные эффекты
 - препараты
- Амфетамин
 - дозировка
 - злоупотребление
 - механизм действия
 - препараты
 - применение
- для потенцирования действия наркотических анальгетиков
- при большой депрессии
- при нарколепсии
- при СНВГ
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты
- фармакология
- химическая структура
- Анафранил. См. Кломипрамин (Анафранил)
- Анксиолитики
 - бензодиазепины
 - буспирон
 - взаимодействие с другими лекарственными средствами

- зависимость
 - злоупотребление
 - начало терапии
 - отмена
 - передозировка
 - переход на другой препарат
 - побочные эффекты и токсичность
 - показания к применению
 - препараты
 - применение
 - в период беременности
 - для профилактики биполярного расстройства
 - золпидем и залеплон
 - при ажитированном делирии
 - при акатизии, вызванной приемом нейролептиков
 - при алкогольной абстиненции
 - при бессоннице
 - при генерализованном тревожном расстройстве
 - при депрессии
 - при кататонических симптомах
 - при обсессивно-компульсивном расстройстве
 - при острой мании
 - при панических атаках и паническом расстройстве
 - при простых фобиях
 - при психотических расстройствах
 - при ситуационной тревоге
 - при социальной фобии
 - при тревоге
 - при тревоге перед публичным выступлением
 - при тревоге, связанной со стрессом
 - синдром отмены анксиолитиков
 - у пожилых
 - способ применения
- Аномалия Эбштейна и литий
- Аномальных Непроизвольных Движений Шкала (AIMS)
- Антероградная амнезия вследствие приема бензодиазепинов
- Антигистаминные средства
- Антидепрессанты
- антихолинергическое действие
 - бессонница на фоне приема антидепрессантов
 - бупропион
 - венлафаксин
 - группы (классификация)
 - замена препарата
 - ИМАО
 - кардиотоксичность
 - литий
 - механизм действия
 - мirtазапин

- неэффективность
- оптимизация
- ортостатическая гипотония
- отмена
- плацебо-эффект
- побочные эффекты
- показания к применению
- потенцирование или комбинирование
- препараты
- при эпилепсии
- применение
- при атипичной депрессии
- при биполярном расстройстве
- при большой депрессии
- при булимии
- при вторичных расстройствах настроения
- при депрессии с психотическими симптомами
- при дефиците внимания и гиперактивности у детей и подростков
- при дисморфическом расстройстве
- при дистимии
- при зависимости от психотропных веществ
- при каталепсии
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при паническом расстройстве
- при переживании горя, разлуки или утраты
- при пограничном расстройстве личности
- при посттравматическом стрессовом расстройстве
- при резистентной депрессии
- при социальной фобии
- при хронических болевых синдромах
- у враждебных и раздражительных пациентов
- применение β -адреноблокаторов для усиления эффекта
- применение при беременности
- применение у пожилых
- продолженная и поддерживающая терапия
- ребоксетин
- седативные свойства
- сексуальная дисфункция
- СИОЗС
- суицидальный риск
- тразодон
- тревога
- трициклические антидепрессанты
- эффективность и побочные эффекты
- применение при бессоннице
- Антимускариновые эффекты трициклических антидепрессантов
- Антипаркинсонические препараты
- Антипсихотические препараты
- акатизия вследствие приема

- акинезия
- антихолинергические эффекты
- атипичные
- аффинитет к рецепторам
- взаимодействия с другими препаратами
- всасывание и распределение
- гематологические побочные эффекты
- глазные побочные эффекты
- гипоталамические и гипофизарные побочные эффекты
- глаукома при приеме
- дистония вследствие приема
- длительное применение
- зипразидон
- злокачественный нейролептический синдром
- кардиотоксичность
- кветиапин
- клозапин
- кожные побочные эффекты
- комбинирование с литием
- кратковременное использование
- лечение
- метаболизм и выведение из организма
- механизм действия
- мощность/эффективность
- неврологические побочные эффекты
- нечеткое зрение вследствие приема
- оланзапин
- ортостатическая гипотензия на фоне приема
- оценка пациента
- паркинсонизм вследствие приема
- передозировка
- период полувыведения
- пигментация тканей глаза вследствие приема
- побочные эффекты и токсичность
- побочные эффекты со стороны печени
- поздняя дискинезия вследствие приема
- показания к применению
- препараты
- применение
- при алкогольной абстиненции
- при болезни Паркинсона
- при бредовых (параноидных) расстройствах
- при делирии и острых органических психозах
- при деменции
- при депрессии с психотическими симптомами
- при личностных расстройствах
- при маниакальных эпизодах
- при острых психозах
- при синдроме Туретта

- при шизоаффективном расстройстве
- при шизофрении
- при шизофреноформном расстройстве
- применение во время беременности и лактации
- применение у пожилых
- пролонгированные формы
- развитие
- рисперидон
- симптоматическое назначение
- терапевтическое применение
- типичные нейролептики
- увеличение веса при приеме
- уровень в плазме крови
- фармакология
- химическая структура
- экстрапирамидные симптомы

Антисоциальное расстройство личности, применение лития

Антихолинергические препараты

- глаукома
- нечеткое зрение
- применение

- при акатизии
- при дистонии

Антихолинергические эффекты

- антидепрессантов
- антипсихотиков
- ИМАО
- СИОЗС
- трициклических антидепрессантов

Апатия

- депрессия
- СИОЗС
- у соматических больных

Аритмии

- при применении антипсихотиков
- при применении лития
- при применении психостимуляторов

Артан (тригексифенидил)

- применение при дистонии

Азендин. См. Амоксапин (Асендин)

Атенолол

- дозировка
- применение

- при алкогольной абстиненции
- при треморе
- фармакология

Ативан. См. Лоразепам (Ативан)

Атретол См. Карбамазепин (Атретол, Тегретол)

Б.

Барбитураты

- применение при бессоннице

Барбитуровая зависимость с депрессией

Бенадрил. См. Дифенгидрамин (Бенадрил)

Бензисоксазол

- мощность и побочные эффекты
- препараты
- химическая структура

Бензодиазепины

- влияние на память
- взаимодействие с другими лекарственными средствами
- внутривенное введение
- внутримышечное введение
- дозировка
- зависимость
- злоупотребление
- выбор
- метаболизм
- механизм действия
- начало терапии бензодиазепинами
- отмена
- парадоксальные реакции
- передозировка
- перекрестная устойчивость
- переход на другой препарат
- переход с бензодиазепинов на буспирон
- пероральный прием
- побочные эффекты и токсичность
- показания к применению
- преимущества
- препараты
- привыкание
- применение
- для профилактики биполярного расстройства
- при ажитированном делирии
- при акатизии
- при алкогольной абстиненции
- при бессоннице
- при генерализованном тревожном расстройстве
- при депрессии
- при кататонии
- при мании
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при острой мании
- при остром психозе
- при панических атаках и паническом расстройстве
- при простых фобиях
- при хронических психозах

- при ситуационной тревоге
- при социальной фобии
- при тревоге
- при тревоге перед публичным выступлением
- при тревоге, связанной со стрессом
- применение в период беременности
- применение у пожилых
- продолжительность действия
- способ применения
- способы введения
- сублингвальный прием
- фармакокинетика
- фармакология
- химические свойства
- Бензтропин (Когентин)
- применение
- при акатизии
- при дистонии
- при паркинсонизме, вызванном приемом нейролептиков
- при экстрапирамидных симптомах
- Беременность
- антипсихотики
- бензодиазепины
- биполярное расстройство
- вальпроаты
- ИМАО
- карбамазепин
- литий
- психостимуляторы
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты
- Бессонница
- антидепрессанты
- применение анксиолитиков
- применение антигистаминных препаратов
- применение барбитуратов
- применение trazодона
- применение трициклических антидепрессантов
- причины
- рецидивы
- сочетание с депрессией
- Биперидин (Акинетон)
- применение при дистонии
- Биполярное расстройство. См. также Мания
- беременность
- быстрая цикличность
- депрессивная фаза
- длительная терапия
- лечение антипсихотиками

- мания, резистентная к терапии
- острая депрессия
- острая мания
- применение ω -3 жирных кислот
- применение антидепрессантов
- применение антиконвульсантов
- применение вальпроатов
- применение габапентина
- применение карбамазепина
- применение клоназепама
- применение комбинированной терапии
- применение ламотриджина
- применение лития
- применение пищевых добавок
- применение тиагабина
- применение топирамата
- профилактика
- смешанные эпизоды

Биполярные расстройства с быстрой цикличностью

Болезнь Альцгеймера

- применение донепезила
- применение такрина

Боль

- применение антидепрессантов
- применение карбамазепина

Большая депрессия

- применение антидепрессантов
- применение лития
- применение психостимуляторов

Бредовые расстройства, терапия антипсихотиками

Бромкриптин

- применение
- при злокачественном нейролептическом синдроме
- СИОЗС

Булимия

- применение антидепрессантов
- применение лития

Бупропион (Велбутрин)

- дозировка
- побочные эффекты
- показания к применению
- препараты
- применение
- при биполярном расстройстве
- при булимии
- при дефиците внимания и гиперактивности
- СИОЗС

Буспирон (БуСпар)

- дозировка

- механизм действия
- переход с бензодиазепинов на буспирон
- побочные эффекты
- показания к применению
- препараты
- применение
- при генерализованном тревожном расстройстве
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- СИОЗС
- фармакокинетика
- Бутирофеноны
- мощность и побочные эффекты
- препараты
- химическая структура

В.

Валиум. См. Диазепам (Валиум)

Вальпроат

- взаимодействие с другими лекарственными средствами
- дозировка
- комбинация с карбамазепином
- механизм действия
- передозировка
- побочные эффекты и токсичность
- показания к применению
- препараты
- применение
- при алкогольной абстиненции
- при биполярном расстройстве
- при шизоаффективном расстройстве
- применение при беременности
- терапевтическое применение
- уровень в крови
- фармакология

Вальпроевая кислота (Депакин). См. Также Вальпроаты

Вегетативные симптомы, парадоксальные

Велбутрин. См. Бупропион (Велбутрин)

Венлафаксин (Эффексор)

- дозировка
- механизм действия
- побочные эффекты
- показания к применению
- препараты
- применение при генерализованном тревожном расстройстве
- применение у пожилых

Вентрикулярные (желудочковые) тахикардии вследствие приема антипсихотиков

Верапамил, применение при мании

Версед. См. Мидазолам (Версед)

Веса потеря, при применении психостимуляторов

Веса увеличение

- антипсихотики
- литий
- ИМАО
- СИОЗС

— трициклические антидепрессанты

Вивактил. См. Протриптилин (Вивактил)

Витамин В₆ в комбинации с ИМАО

Внутричерепная гипертензия вследствие применения лития

Выпадение волос вследствие применения лития

Г.

Габапентин

- применение при биполярном расстройстве

Галакторея вследствие применения антипсихотиков

Галоперидол (Галдол)

- аффинитет к рецепторам
- депонированные формы препаратов
- дистония вследствие приема
- литий
- метаболизм
- механизм действия
- мощность и побочные эффекты
- препараты
- применение

-- при бредовых расстройствах

-- при делирии

-- при деменции

-- при мании

-- при остром психозе

-- при передозировке психостимуляторов

-- при синдроме Туретта

-- при шизофрении

— применение у пожилых

— химическая структура

Гамма-аминомасляная кислота А (ГАМК_A) рецептор

— бензодиазепины

Гастроэнтерологические побочные эффекты

— карбамазепина

— лития

Гематологические побочные эффекты

— антипсихотиков

— вальпроатов

— карбамазепина

— клозапина

— лития

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

— применение анксиолитиков

— применение β-адреноблокаторов

Гепатотоксичность

- антипсихотиков
- вальпроатов
- карбамазепина
- пемолина

Гиперадренергические кризы при применении ИМАО

Гиперпролактинемия вследствие применения антипсихотиков

Гипертензия

- литий
- психостимуляторы

Гипертермия

- антипсихотики
- психостимуляторы

Гипертонические кризы

- при применении ИМАО
- при синдроме отмены клонидина

Гипонатриемия

- вследствие интоксикации литием
- карбамазепин

Гипоталамические побочные эффекты антипсихотиков

Гипотензия

- антидепрессанты
- антипсихотики
- ИМАО
- клозапин
- клонидин
- рисперидон
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты

Гипотермия вследствие терапии антипсихотиками

Гипотиазид

- применение при полиурии

Гипотиреоз

- карбамазепин
- литий

Гипофизарные побочные эффекты антипсихотиков

Глазные побочные эффекты антипсихотиков

Глаукома при применении антипсихотиков

Гликогенсинтетазы β -киназы цикл

Гневливые атаки

Грудное молоко

- антипсихотики
- вальпроаты
- карбамазепин
- литий
- трициклические антидепрессанты

Д.

Даксолин. См. Локсапин (Локситан, Даксолин)

Далман. См. Флуразепам (Далман)

Дантролен натрия

- применение
- при злокачественном нейролептическом синдроме
- при передозировке ИМАО

Дезингибирование вследствие приема бензодиазепинов

Дезипрамин (Норпрамин)

- дозировка
- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при дефиците внимания и гиперактивности
- при хронических болевых синдромах
- при обсессивно-компульсивном расстройстве

— резистентная депрессия

— уровень в крови

Дезирел. См. Тразодон (Дезирел)

Декстроамфетамин (Декседрин)

- дозировка
- злоупотребление
- механизм действия
- препараты
- применение
- для потенцирования действия наркотических анальгетиков
- при большой депрессии
- при нарколепсии
- при СНВГ
- СИОЗС

— трициклические антидепрессанты

— фармакология

— химическое строение

Делирий

- ажитированный
- применение анксиолитиков
- терапия антипсихотиками

Делирий алкогольный, применение бензодиазепинов

Деменция, терапия антипсихотиками

Депакин (вальпроевая кислота). См. также Вальпроаты

Депакот (дивальпроат натрия). См. также Вальпроаты

Депрессия

- апатия
- атипичная
- бессонница
- биполярное расстройство
- большая
- вследствие горя, разлуки или утраты
- вторичная депрессия
- депрессии органической этиологии
- злоупотребление психоактивными веществами

- коморбидная с другими расстройствами
 - панические атаки
 - пограничное расстройство личности
 - подтипы депрессии
 - применение анксиолитиков
 - применение бупропиона
 - применение венлафаксина
 - применение ИМАО
 - применение карбамазепина
 - применение лития
 - применение миртазапина
 - применение нефазодона
 - применение психостимуляторов
 - применение ребоксетина
 - применение СИОЗС
 - применение тразодона
 - применение трициклических антидепрессантов
 - продолженная и поддерживающая терапия
 - резистентная депрессия
 - с враждебностью и раздражительностью
 - с психотическими симптомами
 - терапия антипсихотиками
 - тревога
- Депрессия, вызванная приемом лекарственных средств
- Дерматологические реакции
- на прием антипсихотиков
 - на прием карбамазепина
 - на прием лития
- Дефицит внимания с гиперактивностью
- применение антидепрессантов
 - применение психостимуляторов
 - у взрослых
- Диагноз и назначение терапии
- Диазепам (Валиум)
- внутривенное введение
 - внутримышечное введение
 - дозировка
 - препараты
 - применение
 - при акатизии
 - при алкогольной абстиненции
 - при бессоннице
 - при генерализованном тревожном расстройстве
 - при передозировке психостимуляторов
 - при простых фобиях
 - при ситуационной или связанной со стрессом тревоге
 - при социальной фобии
 - при судорожных припадках
 - при шизофрении

- применение при беременности
- фармакокинетика
- Дибензодиазепины
 - мощность и побочные эффекты
 - препараты
 - химическая структура
- Дибензотиазепины
 - препараты
 - химическая структура
- Дивальпроат натрия (Депакот). См. также Вальпроаты
- Диетические ограничения при приеме ИМАО
- Динамическое наблюдение за больным
- Дискинезия поздняя
- Дисморфическое расстройство
- Дистимия, применение антидепрессантов
- Дистония
 - острая
 - поздняя
- Дисульфирам
- Диуретики в комбинации с литием
- Дифенилгидрамин (Бенадрил)
 - применение
 - при бессоннице
 - при дистонии
 - при дисульфирам-алкогольной реакции
 - при экстрапирамидных симптомах
- Дифенилбутилпиперидины
 - мощность и побочные эффекты
 - препараты
 - химическая структура
- Дозировка
- Доксепин (Адапин, Синекван)
 - дозировка
 - побочные эффекты
 - препараты
 - применение при обсессивно-компульсивном расстройстве
- Документация
- Донепезил
 - применение при болезни Альцгеймера
- Дорал. См. Квазепам (Дорал)
- Дофамин и антидепрессанты
- Дофаминовые рецепторы и антипсихотики
- Дофамин-релизинг фактор
 - применение при дистонии
- Дроперидол (Инапсин)
 - мощность и побочные эффекты
 - препараты

Ж.

Желтуха холестатическая вследствие приема хлорпромазина

З.

Зависимость от психоактивных веществ

— депрессия

— лечение психотропными препаратами

Залеплон

— применение при бессоннице

Зелдокс

Зипразидон

— аффинитет рецепторов

— дозировка

— механизм действия

— побочные эффекты

— применение при остром психозе

— увеличение веса вследствие приема зипразидона

Зипрекса. См. Оланзапин (Зипрекса)

Злоупотребление

— алкоголем

— анксиолитиками

— барбитуратами

— бензодиазепинами

— кокаином

— психоактивными веществами

-- депрессия

-- лекарственные средства

— психостимуляторами

ЗНС (злокачественный нейролептический синдром)

— литий

Зоб вследствие применения лития

Золофт. См. Сертралин (Золофт)

Золпидем (Амбиен)

— дозировка

— механизм действия

— побочные эффекты

— показания к применению

— препараты

— применение при бессоннице

— фармакокинетика

Зрения изменения при приеме антипсихотиков

И.

Изокарбоксазид

— дозировка

— побочные эффекты

Иксел

ИМАО. См. Моноаминооксидазы ингибиторы (ИМАО)

Имипрамин (Тофранил)

— дозировка

- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при дефиците внимания и гиперактивности
- при каталепсии
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при панических атаках
- при хронических болевых синдромах

— уровень в крови

Инапсин (дроперидол)

- мощность и побочные эффекты
- препараты

Индолоны

- мощность и побочные эффекты
- препараты

Инозитол, гипотеза истощения запасов при приеме лития

Ипрониазид

Йохимбин, применение при сексуальной дисфункции

К.

Карбамазепин (Атретол, Тегретол)

- вальпроаты
 - взаимодействия с другими лекарственными средствами
 - дозировка
 - литий
 - метаболизм
 - механизм действия
 - начало терапии
 - передозировка
 - период полувыведения
 - побочные эффекты и токсичность
 - показания к применению
 - препараты
 - применение
 - для профилактики рецидивов биполярного расстройства
 - при алкогольной абстиненции
 - при биполярном расстройстве с быстрой цикличностью
 - при невропатических болях
 - при острой депрессии
 - при острой мании
 - при синдроме отмены бензодиазепинов
 - при эпилептических припадках
 - при шизоаффективном и шизофреноформном расстройстве
 - применение при беременности
 - терапевтическое использование
 - уровень в крови
 - фармакология
- Кардиотоксичность
- антидепрессантов

- антипсихотиков
- карбамазепина
- лития

Каталепсия, применение антидепрессантов

Катапрес. См. Клонидин (Катапрес)

Кататония, применение анксиолитиков

Квазепам (Дорал)

- дозировка
- препараты
- применение при бессоннице
- фармакокинетика

Кветиапин (Сероквель)

- аффинитет к рецепторам
- дозировка
- механизм действия
- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при болезни Паркинсона
- при остром психозе
- увеличение веса вследствие приема
- химическая структура

Киндлинг-модель эпилепсии

Клинические исследования

Клиренс креатинина при приеме лития

Клозапин (Клозарил)

- агранулоцитоз вследствие приема
- аффинитет к рецепторам
- дозировка
- кардиотоксичность
- механизм действия
- нечеткое зрение
- ортостатическая гипотензия вследствие приема
- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при биполярном расстройстве
- при болезни Паркинсона
- при шизофрении
- применение у пожилых
- синдром отмены клозапина
- увеличение веса вследствие приема
- химическая структура
- эффективность

Кломипрамин (Анафранил)

- дозировка
- побочные эффекты
- препараты
- применение

-- при обсессивно-компульсивном расстройстве

Клоназепам (Клонопин)

— литий

— переход с алпразолама на клоназепам

— препараты

— применение

-- при акатизии

-- при бессоннице

-- при биполярном расстройстве

-- при депрессии

-- при мании

-- при обсессивно-компульсивном расстройстве

-- при остром психозе

-- при паническом расстройстве

-- при социальной фобии

-- при судорожных припадках

— фармакокинетика

— флуоксетин

Клонидин (катапрес)

— взаимодействие с другими лекарственными средствами

— дозировка

— механизм действия

— отмена препарата

— передозировка

— побочные эффекты и токсичность

— показания к применению

— применение

-- при акатизии

-- при мании

-- при синдроме Жили де ля Туретта

-- при синдроме отмены бензодиазепинов

-- при синдроме отмены опиоидов

-- при тревожных расстройствах

— терапевтическое использование

— фармакология

Клонопин. См. Клоназепам (Клонопин)

Клоразепат (Транксен)

— препараты

— фармакокинетика

Клофранил

Коаксил

Когентин. См. Бензтропин (Когентин)

Когнитивный дефицит

— бензодиазепины

— болезнь Альцгеймера

— литий

Когнитивные побочные эффекты лития

Кожные побочные эффекты

— антипсихотиков

- карбамазепина
- лития

Кокаиновая зависимость, применение антидепрессантов
Кома вследствие приема антипсихотиков
Комбинированная терапия (с антидепрессантами)
Ксанакс. См. Алпразолам (Ксанакс)

Л.

Лактация. См. Грудное молоко
Ламотриджин

- применение при биполярном расстройстве

Лейкоцитоз вследствие приема лития

Лечение

- документация
- клинические исследования
- назначение
- одобрение
- отмена
- перед началом терапии
- психосоциальная терапия
- стоимость

Либриум. См. Хлордiazепоксид (Либриум)

Литий (Эскалит, Литонат, Литотабс, Литобид, Цибалит-S)

- β -адреноблокаторы
- 3β -киназы гликогенсинтазы цикл
- аденилатциклаза
- антидепрессанты
- антиконвульсанты
- взаимодействие с другими лекарственными средствами
- всасывание
- выделение
- гематологические эффекты
- кожные реакции в ответ на прием лития
- длительная терапия
- дозировка
- желудочно-кишечные побочные эффекты
- интоксикация литием
- истощение запасов инозитола гипотеза
- карбамазепин
- кардиотоксичность
- клиренс креатинина и литий
- когнитивные побочные эффекты
- комбинированная с литием терапия
- метаболизм кальция и литий
- механизм действия
- мониторинг
- неврологические побочные эффекты
- нейролептики
- отек вследствие приема лития

- отмена
- отравление литием
- до начала терапии
- период полувыведения
- побочные эффекты
- показания к применению
- полиурия вследствие приема лития
- почечные побочные эффекты
- препараты
- применение
- для профилактики
- при алкогольной зависимости
- при атипичных психозах
- при биполярном расстройстве
- при враждебном или агрессивном поведении
- при острой мании
- при острой униполярной депрессии
- при расстройствах личности
- при расстройствах пищевого поведения
- при резистентной мании
- при циклотимии
- при шизоаффективном психозе
- при шизофреноформном расстройстве
- применение при беременности
- применение у пожилых
- психологические побочные эффекты
- распределение
- СИОЗС
- терапевтическое использование
- тиреоидные побочные эффекты
- тремор вследствие приема лития
- трициклические антидепрессанты
- увеличение массы тела вследствие приема лития
- уровень в крови
- фармакология
- Ложная опухоль мозга вследствие приема лития
- Локсапин (Локситан, Даксолин)
- мощность и побочные эффекты
- препараты
- химическая структура
- Лоразепам (Ативан)
- внутривенное введение
- внутримышечное введение
- дозировка
- литий
- препараты
- применение
- при акатизии
- при алкогольном делирии

- при делирии
- при кататонии
- при мании
- при остром психозе
- при передозировке психостимуляторов
- при простых фобиях
- при судорожных припадках
- фармакокинетика

Лувокс. См. Флувоксамин (Лувокс)
Лудиомил. См. Мапротилин (Лудиомил)

М.

Мания. См. также Биполярное расстройство

- антидепрессанты
- длительное лечение
- заболевания, коморбидные с манией
- острая
- применение антипсихотиков
- применение бензодиазепинов
- применение вальпроатов
- применение верапамила
- применение карбамазепина
- применение клонидина
- применение лития
- профилактика
- резистентная мания
- терапия антипсихотиками

МАО (моноаминооксидаза), подтипы

Мапротилин (Лудиомил)

- дозировка
- передозировка
- побочные эффекты
- препараты

Международные стандарты лечения психических расстройств

Межлекарственные взаимодействия

- β -адреноблокаторы
- анксиолитики
- антипсихотики
- бензодиазепины
- вальпроаты
- ИМАО
- карбамазепин
- клонидин
- литий
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты

Мезоридазин (Серентин)

- кардиотоксичность
- механизм действия

- мощность и побочные эффекты
- нечеткое зрение
- препараты
- химическая структура

Меллерил. См. Тиоридазин (Меллерил)

Метаболизм кальция и литий

Метаболическая энцефалопатия

Метаболические расстройства, вызывающие депрессию

Метадон

- применение при опиоидной абстиненции

Метилфенидат (Риталин)

- дозировка
- злоупотребление
- механизм действия
- нарколепсия
- препараты
- применение
- при большой депрессии
- при СНВГ
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты
- фармакология
- химическая структура

Метопролол

- дозировка
- фармакология

Мигрень, профилактика с помощью трициклических антидепрессантов

Мидазолам (Версед)

- внутривенное введение
- внутримышечное введение
- препараты
- применение при делирии
- фармакокинетика

Миртазапин

- дозировка
- механизм действия
- побочные эффекты
- применение
- при бессоннице
- при биполярном расстройстве
- при хронических болевых синдромах
- СИОЗС

Модафенил

- применение при нарколепсии

Молиндон (Мобан)

- мощность и побочные эффекты
- препараты

Моноаминаргические нейромедиаторы и антидепрессанты

Моноаминоксидазы (MAO), подтипы

Моноаминоксидазы ингибиторы (ИМАО)

- взаимодействие с другими лекарственными средствами
 - гиперadrenergические кризы при применении ИМАО
 - диетические ограничения при применении ИМАО
 - дозировка
 - комбинация с литием
 - метаболизм
 - методика применения
 - механизм действия
 - отмена
 - передозировка
 - побочные эффекты
 - подготовка к лечению ИМАО
 - препараты
 - применение
 - при атипичной депрессии
 - при беременности
 - при булимии
 - при наличии суицидального риска
 - при нарколепсии
 - при обсессивно-компульсивном расстройстве
 - при панических атаках
 - при пограничном расстройстве личности
 - при посттравматическом стрессовом расстройстве
 - при приступах гнева
 - при социальной фобии
 - применение в период беременности
 - развитие
 - трициклические антидепрессанты
 - уровень в крови
 - фармакология
 - химический состав
- Мощность антипсихотиков

Н.

Наван (тиотиксен)

- мощность и побочные эффекты
- препараты

Надолол

- дозировка
- применение
 - при акатизии
 - при вспышках ярости в рамках психоорганического синдрома
- фармакология

Нардил. См. Фенелзин (Нардил)

Нарколепсия, применение психостимуляторов

Наркотические анальгетики

- психостимуляторы, потенцирование

Натриевый баланс

- карбамазепин

- литий

Невралгия тройничного нерва, применение карбамазепина

Неврологические побочные эффекты

- антипсихотиков

- вальпроатов

- ИМАО

- карбамазепина

- клонидина

- лития

- психостимуляторов

Неврологические расстройства, вызывающие депрессию

Невропатическая боль

- применение антидепрессантов

- применение карбамазепина

Нейролептик(и). См. Антипсихотические препараты

Нейролептический злокачественный синдром (ЗНС)

- литий

Нервная анорексия

Нефазодон

- дозировка

- механизм действия

- побочные эффекты

- препараты

- применение

- при бессоннице

- при биполярном расстройстве

- при дистимии

- при посттравматическом стрессовом расстройстве

- при хронических болевых синдромах

Нефротический синдром вследствие приема лития

Нечеткое зрение вследствие приема антипсихотиков

Нитрест

Нифедипин

- применение при гиперadrenergическом кризе

Норадреналин

- β -адреноблокаторы

- антидепрессанты

Нормотимики

- вальпроаты

- габапентин

- карбамазепин

- клоназепам

- ламотриджин

- литий. См. Литий (Эскалит, Литонат, Литотабс, Литобид, Цибалит-S)

- общие рекомендации

- пищевые добавки

- противосудорожные препараты

- тиагабин

- топирамат
- Норпрамин. См. Дезипрамин (Норпрамин)
- Нортриптилин (Памелор)
- дозировка
- побочные эффекты
- препараты
- уровень в крови

О.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

- применение анксиолитиков
- применение антидепрессантов

Ожирение

- антипсихотики
- ИМАО
- литий
- психостимуляторы
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты

Оксазепам (Серакс)

- метаболизм
- препараты
- применение

-- при делирии

- фармакокинетика

Оланзапин (Зипрекса)

- дозировка
- механизм действия
- побочные эффекты
- препараты
- применение

-- при депрессии с психотическими симптомами

-- при остром психозе

-- при шизофрении

- сродство к рецепторам

- увеличение веса

- химическая структура

Омега-3- (ω -3-) жирные кислоты

- применение при биполярном расстройстве

Опиоидная абстиненция, применение клонидина

Орап. См. Пимозид (Орап)

Ортостатическая гипотензия. См. Постуральная гипотензия

Отдача (ребаунд-эффект)

- бензодиазепины

Отек вследствие приема лития

П.

Памелор. См. Нортриптилин (Памелор)

Памяти нарушения

- бензодиазепины

- болезнь Альцгеймера
- литий
- Паническое расстройство
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение анксиолитиков
 - применение антидепрессантов
- Параноидные расстройства, терапия антипсихотиками
- Паркинсона болезнь с психотическими симптомами
- Паркинсонизм вследствие применения антипсихотиков
- Парнат. См. Транилципромин (Парнат)
- Пароксетин (Паксил, Рексетин)
 - дозировка
 - побочные эффекты
 - показания к применению
 - препараты
 - применение
 - при биполярном расстройстве
 - при депрессии с психотическими симптомами
 - при панических атаках
 - при социальной фобии
- Пемолин (Цилерт)
 - дозировка
 - перед назначением препарата
 - препараты
 - применение
 - при большой депрессии
 - при СНВГ
- фармакология
- химическая структура
- Перголид в комбинации с СИОЗС
- Передозировка
 - антипсихотиков
 - бензодиазепинов
 - вальпроатов
 - ИМАО
 - карбамазепина
 - клонидина
 - психостимуляторов
 - трициклических антидепрессантов
- Перекрестная устойчивость при применении бензодиазепинов
- Пермитил. См. Флуфеназин (Проликсин, Пермитил)
- Перфеназин (Трилафон)
 - мощность и побочные эффекты
 - нечеткое зрение
 - препараты
 - химическая структура
- Пигментация тканей глаза вследствие применения антипсихотиков
- Пигментная ретинопатия вследствие приема антипсихотиков
- Пимозид (Орап)

- кардиотоксичность
- мощность и побочные эффекты
- препараты
- применение
- при синдроме Туретта
- химическая структура
- Пиндолол
- применение
- для потенцирования действия антидепрессантов
- СИОЗС
- Пиперазины
- препараты
- Пиперидины
- препараты
- Пиразидол
- Пиридоксин в комбинации с ИМАО
- Пищевые добавки
- применение при биполярном расстройстве
- Пищевые расстройства, вызывающие депрессию
- Побочные эффекты
- Почечные эффекты лития
- Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС)
- ИМАО
- клонидина
- психостимуляторов
- Пограничное расстройство личности
- коморбидное с депрессией
- лечение антипсихотиками
- применение лития
- Поздняя дискинезия (ПД) вследствие приема антипсихотиков
- Поздняя дистония вследствие приема антипсихотиков
- Полиурия вследствие приема лития
- Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)
- Постуральная гипотензия
- антидепрессанты
- антипсихотики
- ИМАО
- клозапин
- клонидин
- рисперидон
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты
- Потенцирование
- Прамипексол в комбинации с СИОЗС
- Приапизм при приеме trazodone
- Привыкание/зависимость
- Привыкание к бензодиазепинам
- Применение у пожилых
- антидепрессантов

- антипсихотиков
- бензодиазепинов
- венлафаксина
- лития
- психостимуляторов
- СИОЗС
- трициклических антидепрессантов
- Прозак. См. Флуоксетин (Прозак)
- Проликсин. См. Флуфеназин (Проликсин, Пермитил)
- Пропранолол
 - дозировка
 - применение
 - при акатизии
 - при вспышках ярости в рамках психоорганического синдрома
 - при генерализованной тревоге
 - при передозировке психостимуляторов
 - при тревоге перед публичным выступлением
 - при треморе
 - при шизофрении
- фармакология
- Просом (эстазолам)
 - препараты
 - фармакокинетика
- Противосудорожные препараты
 - в комбинации с литием
 - вальпроаты
 - габапентин
 - карбамазепин
 - клоназепам
 - ламотриджин
 - тиагабин
 - топирамат
- Протриптилин (Вивактил)
 - дозировка
 - побочные эффекты
 - препараты
- Психоз
 - вызванный амфетаминами
 - депрессия
 - применение анксиолитиков
 - терапия антипсихотиками
- Психологические побочные эффекты лития
- Психоорганический синдром
 - при депрессии
 - применение β -адреноблокаторов
 - терапия антипсихотиками
- Психостимуляторы
 - дозировка
 - злоупотребление

- механизм действия
- перед началом терапии
- передозировка
- побочные эффекты и токсичность
- показания к применению
- препараты
- применение
- для потенцирования наркотических анальгетиков
- при апатии
- при большой депрессии
- при нарколепсии
- при ожирении
- при СНВГ
- синдром отмены психостимуляторов
- применение при беременности
- применение у пожилых
- СИОЗС
- терапевтическое применение
- трициклические антидепрессанты
- фармакология
- химическая структура
- Психотропные средства
- документация
- клинические исследования
- назначение
- одобренные
- отмена препаратов
- перед назначением препаратов
- психосоциальная терапия
- стоимость
- Психофармакология, введение
- Псориаз вследствие приема лития
- ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство)
- Публичных выступлений тревога
- применение β -адреноблокаторов
- применение анксиолитиков

Р.

- Расстройства личности
- коморбидные с депрессией
- применение лития
- терапия антипсихотиками
- Расстройства настроения. См. также Биполярное расстройство; Депрессия
- вторичные
- Расстройства пищевого поведения, применение лития
- Реакция горя, применение антидепрессантов
- Реакция утраты, применение антидепрессантов
- Ребоксетин
- дозировка

- механизм действия
- побочные эффекты
- СИОЗС

Резерпин, механизм действия

Рексетин

Релаксон

Ресторил. См. Темазепам (Ресторил)

Ретинопатия вследствие приема антипсихотиков

Рецидив

- бензодиазепины

Рisperидон (Рisperидал, Рисполепт Конста)

- аффинитет к рецепторам
- дозировка
- злокачественный нейролептический синдром
- кардиотоксичность
- механизм действия
- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при депрессии с психотическими симптомами
- при мании
- при остром психозе
- при шизофрении
- увеличение веса при приеме
- химическая структура

Рисполепт Конста. См. Рisperидон

Риталин. См. Метилфенидат (Риталин)

С.

Седативные/гипнотические препараты. См. Анксиолитики

Седативный эффект

- антидепрессантов
- бензодиазепинов

Сексуальная дисфункция

- антидепрессанты
- ИМАО
- СИОЗС
- трициклические антидепрессанты

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

- L-трийодтиронин
- апатия
- бупропион
- буспирон
- венлафаксин
- взаимодействие с другими лекарственными средствами
- дозировка
- использование
- литий
- механизм действия

- миртазапин
- пароксетин
- нефазадон
- подготовка к назначению
- побочные эффекты
- поддерживающая терапия СИОЗС
- препараты
- применение
- при алкогольной зависимости
- при атипичной депрессии
- при биполярном расстройстве
- при булимии
- при депрессии с психотическими симптомами
- при дефиците внимания и гиперактивности
- при дисморфическом расстройстве
- при дистимии
- при наличии суицидального риска
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при панических атаках
- при пограничном расстройстве личности
- при посттравматическом стрессовом расстройстве
- при приступах гнева
- при социальной фобии
- применение при беременности
- применение у пожилых
- присоединение второго антидепрессанта
- психостимуляторы
- история развития
- ребоксетин
- сертралин
- стратегии потенцирования действия СИОЗС и комбинированной терапии
- тразодон
- трициклические антидепрессанты
- флувоксамин
- флуоксетин
- циталопрам
- Селегилин
- Серакс. См. Оксазепам (Серакс)
- Серентил. См. Мезоридазин (Серентил)
- Сероквель. См. Кветиапин (Сероквель)
- Серотонин и антидепрессанты
- Серотониновый синдром вследствие применения ИМАО
- Сертиндол, кардиотоксичность
- Сертралин (Золофт)
- дозировка
- побочные эффекты
- показания к применению
- препараты
- применение при панических атаках

Силерт. См. Пемолин (Силерт)
Симметрел. См. Амантадин (Симметрел)
Симптомы-мишени
Синдром отмены барбитуратов, терапия антипсихотиками
Синдром отмены бензодиазепинов
— применение карбамазепина
— применение клонидина
Синдром Туретта
— терапия антипсихотиками
Синекван. См. Доксепин (Адапин, Синекван)
СИОЗС. См. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
Ситуационная тревога, применение анксиолитиков
СНВГ. См. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ)
Солиан
Сомнол
Состояния апатии у соматических больных
Состояния спутанности сознания, терапия антипсихотиками
Социальная фобия
— применение β -адреноблокаторов
— применение анксиолитиков
— применение антидепрессантов
Социальное тревожное расстройство
Способность
Стадия испуга
— применение β -адреноблокаторов
— применение анксиолитиков
Стелазин. См. Трифлюоперазин (Стелазин)
Стимулотон
Стимуляторы. См. Психостимуляторы
Стресс, посттравматический
Судорожные припадки
— антидепрессанты
— антипсихотики
— ИМАО
— киндлинг-модель
— клозапин
— литий
— передозировка психостимуляторов
— применение карбамазепина
— применение клоназепама
— трициклические антидепрессанты
Суицидальный риск
— антидепрессанты
— применение лития
Сурмонтил. См. Тримипрамин (Сурмонтил)
Сыпь
— антипсихотики
— карбамазепин
— литий

Т.

Т₃. См. L-трийодтиронин (Т₃)

Т₄. См. Тироксин (Т₄)

Такрин

— применение при болезни Альцгеймера

Тегретол. См. Карбамазепин (Атретол, Тегретол)

Темазепам (Ресторил)

— дозировка

— метаболизм

— препараты

— применение при бессоннице

— фармакокинетика

Тиагабин

— применение при биполярном расстройстве

Тиазидные диуретики в комбинации с литием

Тиенобензодиазепины

— препараты

— химическая структура

Тиоксантены

— мощность и побочные эффекты

— препараты

— химическая структура

Тиоридазин (Меллерил)

— антихолинергические свойства

— кардиотоксичность

— механизм действия

— мощность и побочные эффекты

— нечеткое зрение вследствие приема

— ортостатическая гипотония вследствие приема

— пигментная ретинопатия вследствие приема

— препараты

— химическая структура

Тиотиксен (Наван)

— мощность и побочные эффекты

— препараты

Тирамин, взаимодействие с ИМАО

Тиреоидная функция

— влияние карбамазепина

— влияние лития

Тиреоидный гормон

— карбамазепин

— литий

— применение при биполярном расстройстве

— СИОЗС

— трициклические антидепрессанты

Тиреоид-стимулирующий гормон (ТСГ) и литий

Тироксин (Т₄)

— карбамазепин

— литий

- применение при биполярном расстройстве
- Токсическая/метаболическая энцефалопатия
- Топирамат
 - применение при биполярном расстройстве
- Торазин. См. Хлорпромазин (Торазин)
- Тофранил. См. Имипрамин (Тофранил)
- Тразодон (Дезирел)
 - дозировка
 - механизм действия
 - побочные эффекты
 - препараты
 - применение
 - при депрессии
 - при бессоннице
- Транилципромин (Парнат)
 - дозировка
 - использование
 - отмена
 - побочные эффекты
 - препараты
 - применение при социальной фобии
 - химический состав
- Транксен (клоразепат)
 - препараты
 - фармакокинетика
- Тревога
 - генерализованная
 - депрессия
 - ожидания
 - перед публичным выступлением
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение анксиолитиков
 - применение β -адреноблокаторов
 - применение анксиолитиков
 - применение клонидина
 - связанная со стрессом
 - ситуационная
 - социальная
- Тремин (тригексифенидил)
 - применение при дистонии
- Тремор
 - вальпроаты
 - литий
- Триазолам (Хальцион)
 - дозировка
 - препараты
 - применение при бессоннице
 - фармакокинетика
- Тригексифенидил (Артан, Тремин)

- применение при дистонии
- Трилафон. См. Перфеназин (Трилафон)
- Тримипрамин (Сурмонтил)
- Триттико
 - дозировка
 - побочные эффекты
 - препараты
- Трифлюоперазин (Стелазин)
 - химическая структура
 - мощность и побочные эффекты
 - препараты
- Трихотилломания
- Трициклические антидепрессанты (ТЦА)
 - антимускариновые эффекты
 - антихолинергические эффекты
 - взаимодействие с другими лекарственными средствами
 - дозировка
 - использование
 - кардиотоксичность
 - комбинация с L-трийодтиронином
 - комбинация с декстроамфетамином
 - комбинация с ИМАО
 - комбинация с литием
 - комбинация с метилфенидатом
 - механизм действия
 - назначение
 - ортостатическая гипотензия
 - отмена
 - перед назначением ТЦА
 - передозировка
 - побочные эффекты
 - потенцирование действия
 - препараты
 - применение
 - при бессоннице
 - при депрессии с психотическими симптомами
 - при наличии суицидального риска
 - при обсессивно-компульсивном расстройстве
 - при панических атаках
 - при хронических болевых синдромах
 - применение во время беременности
 - применение у пожилых
 - сексуальная дисфункция
 - СИОЗС
 - способ применения
 - судорожные припадки при приеме ТЦА
 - угнетение ЦНС при приеме ТЦА
 - уровень в крови
 - фармакология

- химическое строение
- ТСГ (тиреоид-стимулирующий гормон) и литий
- Туретта синдром
- применение клонидина
- терапия антипсихотиками
- ТЦА. См. Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

У.

Утомляемость при приеме бензодиазепинов

Ф.

Фенелзин (Нардил)

- дозировка
- использование
- метаболизм
- отмена препарата
- побочные эффекты
- препараты
- применение
- при атипичной депрессии
- при нарколепсии
- при социальной фобии
- уровень в крови
- фармакология
- химический состав

Фенитоин

- применение при судорожных припадках

Фенотиазины

- мощность и побочные эффекты
- препараты
- химическая структура

Фентоламин

- применение при гиперadrenergических кризах
- физостигмин

ФИФ₂ (фосфатидилинозитол бифосфат) и литий

Флувоксамин (Лувокс)

- дозировка
- побочные эффекты
- препараты

Флуоксетин (Прозак)

- взаимодействия с другими лекарственными средствами
- дозировка
- механизм действия
- побочные эффекты
- показания к применению
- препараты
- применение
- при атипичной депрессии
- при биполярном расстройстве
- при булимии

- при депрессии с психотическими симптомами
- при депрессии с тревогой
- при обсессивно-компульсивном расстройстве
- при панических атаках
- при посттравматическом стрессовом расстройстве
- при резистентной депрессии
- применение в период беременности

Флуразепам (Далман)

- дозировка
- препараты
- применение при бессоннице
- фармакокинетика

Флуфеназин (Проликсин, Пермитил)

- депонированные формы препаратов
- дистония вследствие приема
- мощность и побочные эффекты
- препараты
- применение при деменции
- химическая структура

Фобии

- простая
- социальная

Фосфатидилинозитол бифосфат (ФИФ₂) и литий

Фотосенсибилизация вследствие приема антипсихотиков

X.

Хальцион. См. Триазолам (Хальцион)

Хлоралгидрат

- применение при бессоннице

Хлордиазепоксид (Либриум)

- препараты
- применение
- при алкогольной абстиненции
- фармакокинетика

Хлорпромазин (Торазин)

- кома
- механизм действия
- мощность и побочные эффекты
- нечеткое зрение
- ортостатическая гипотензия
- препараты
- применение
- при передозировке психостимуляторов
- применение в период беременности
- развитие
- химическая структура
- холестатическая желтуха

Хронические болевые синдромы

Ц.

Цена/эффективность

Центральная нервная система (ЦНС), стимуляторы *см.* Психостимуляторы

Цибалит-S. *См.* Литий (Эскалит, Литонат, Литотабс, Литобид, Цибалит-S)

Циклические антидепрессанты. *См.* Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Циклоплегия вследствие приема антипсихотиков

Циклотимия, терапия литием

Ципрогептадин

— применение при сексуальной дисфункции

Ципролекс

Циталопрам

— дозировка

— побочные эффекты

Ш.

Шизоаффективное расстройство

— применение вальпроатов

— применение карбамазепина

— применение лития

— терапия антипсихотиками

Шизофрения

— длительное лечение

— острые проявления

— позитивные/негативные симптомы

— применение бензодиазепинов

— применение пропранолола

— резистентная шизофрения

— терапия антипсихотиками

Шизофреноформное расстройство

— применение карбамазепина

— применение лития

— терапия антипсихотиками

Э.

ЭКГ (электрокардиографические) изменения на фоне приема лития

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

— антипсихотики

— литий

Элавил. *См.* Амитриптилин

Эливел

Электрокардиографические (ЭКГ) изменения на фоне приема лития

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

— применение при биполярном расстройстве

Электроэнцефалографические изменения на фоне приема лития

Эмпирическая попытка

Энцефалопатия токсическая/метаболическая

Эпилепсия. *См.* Судорожные припадки

Эскалит. *См.* Литий (Эскалит, Литонат, Литотабс, Литобид, Цибалит-S)

ЭСТ (электросудорожная терапия)

— применение при биполярном расстройстве

Эстазолам (Просом)

— препараты

— фармакокинетика

Этанол. См. Алкоголь

Эффексор. См. Венлафаксин (Эффексор)

Эффективность антипсихотиков